

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



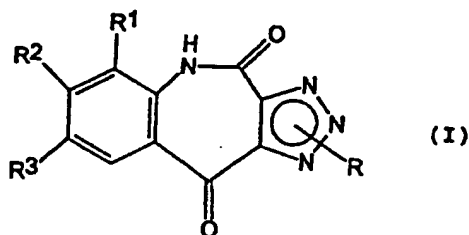
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/41	A1	(11) 国際公開番号 WO97/00258	(43) 国際公開日 1997年1月3日(03.01.97)
---	----	---------------------------	-----------------------------------

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01628 (22) 国際出願日 1996年6月14日(14.06.96) (30) 優先権データ 特願平7/147957 1995年6月15日(15.06.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 大塚晏央(OHTSUKA, Yasuo)[JP/JP] 西塚俊雄(NISHIZUKA, Toshio)[JP/JP] 塩川宗二郎(SHIKAWA, Sohjiro)[JP/JP] 堤 誠司(TSUTSUMI, Seiji)[JP/JP] 節原謙一(FUSHIARA, Kenichi)[JP/JP] 川口真美(KAWAGUCHI, Mami)[JP/JP] 今井めぐみ(IMAI, Megumi)[JP/JP] 市東恵子(SHITO, Keiko)[JP/JP] 土屋浩司(TSUCHIYA, Koji)[JP/JP] 岩崎崇子(TWASAKI, Takako)[JP/JP] 荻野裕子(OGINO, Hiroko)[JP/JP]	大倉 孝(SHISHIKURA, Takashi)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
---	---

(54) Title : TRICYCLIC BENZAZEPINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称 三環性ベンゾアゼピン化合物

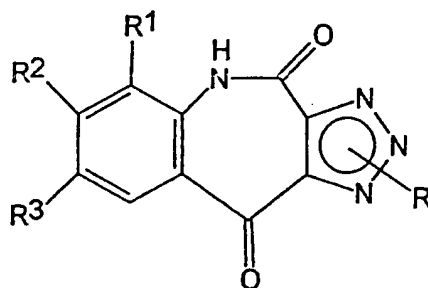


## (57) Abstract

Tricyclic benzazepine compounds represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof. Because of having antiallergic effects, these compounds are useful in the treatment and prevention of bronchial asthma, eczema, urticaria, allergic gastrointestinal disorders, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, etc., wherein R represents hydrogen, substituted C<sub>1-6</sub> alkyl or a protecting group; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen, hydroxy, substituted C<sub>1-4</sub> alkyl, substituted C<sub>2-12</sub> alkenyl, substituted C<sub>1-12</sub> alkoxy or substituted amino.

(57) 要約

下記の一般式 (I) で表わされる三環性ベンゾアゼピン化合物および薬理学的に許容されるそれらの塩が開示されている。この化合物は、抗アレルギー作用を有し、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害やアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの治療および予防に有用である。



(I)

(上記式中、Rは水素原子、置換 $C_{1-6}$ アルキル基または保護基を表わし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、水素原子、水酸基、置換 $C_{1-4}$ アルキル基、置換 $C_{2-12}$ アルケニル基、置換 $C_{1-12}$ アルコキシ基、または置換アミノ基を表わす)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	PR	プエルトリコ
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LR	リベリア	RO	ルーマニア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FI	フィンランド	LS	レソト	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボーン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BG	ブルガリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
CA	カナダ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル		ヴァチカン共和国	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CJ	コート・ジボアール	JP	日本	MR	モリタニア	TR	トルコ
CM	カメルーン	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CN	中国	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
		KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
				NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム

## 明 細 書

## 三環性ベンゾアゼピン化合物

## [発 明 の 背 景]

発明の分野

本発明は抗アレルギー作用を有する三環性ベンゾアゼピン化合物、およびそれらの少なくとも一種を有効成分として含有してなるアレルギー疾患の治療および予防に有効な医薬組成物に関する。さらに、それらの化合物および医薬組成物を提供するための合成中間体およびそれらの製造法に関する。

背景技術

免疫反応などの種々の刺激により引き起こされるアレルギー反応には、刺激後直ちに起こる即時型反応と、数時間後より起こる遅発型反応（例えば、' Late Asthmatic Responses ' , P. M. O'byrne, J. Dolovich and F. E. Hargreave, Am. Rev. Respir. Dis., 1987; 136: 740 - 751、参照）との二つの反応があることが近年明らかにされている。とりわけ後者の反応の制御が重要視されてきている。

臨床において、遅発型反応のアレルギー症状に充分有効な薬剤は少なく、即時型反応と遅発型反応の両方に優れた治療効果を示す薬剤の開発が期待されている。

従来より、アレルギーの即時型反応および遅発型反応を抑制する代表的薬物としてクロモグリク酸ナトリウムが知られている。この薬物は経口投与では有効性が認められず、臨床では吸入投与法にて使用されている。しかしながら、吸入投与法では乳幼児、小児への適切な投与が困難であり、また、吸入刺激に敏感な患者には連用しにくいなどの課題を有している。

このような背景から、アレルギー反応の即時型反応と遅発型反応とを共に抑制

し、経口投与が可能な、有効性の優れた薬剤の開発が要望されてきた。

さらに近年、抗アレルギー剤および喘息治療薬についての多くの研究が進められている中で、七員環を含む三環性の化合物が報告されている。例えば、ジベンゾオキセピン誘導体（特開昭63-10784号、特開平5-78292号、ケミカル&ファーマシューティカル・ブレン誌39巻10号2724~2728頁、同2729~2733頁（1991年））、ジベンゾオキサゼピン誘導体（特開平3-184963号、特開平4-211071号、特開平5-65257号、ヨーロッパ特許EP5180720号）、およびジベンゾシクロヘプテン誘導体（国際特許WO/93-13068号）にそれらの開示がある。

また、ヘテロ環を含む化合物も抗アレルギー剤として報告されている。例えば、ジベンゾオキセピノピリジン誘導体（ヨーロッパ特許EP515158号）、ベンゾシクロヘプタチオフエン誘導体（特開平3-294277号、特開平4-226916号）、ベンゾシクロヘプタピリジン誘導体（特開平5-59040号）、トリアゾロベンゾオキセピン誘導体（ジャーナル・オブ・ケミカル・リサーチ（S）、400~401頁（1984年））、さらにはチエノー（ピラゾロー、チアゾロー）ベンゾチアゼピン誘導体（ヨーロッパ特許547705号）などが報告されている。

これらの幾つかは中枢性あるいは循環器系の副作用を有し、鎮静や抗うつ、抗不安などの中枢性作用または血圧降下や抗血栓作用などの循環器系作用からの抗アレルギー作用との解離が課題とされている。これらの類似の構造の化合物の中で、塩酸シプロヘプタジンなどが抗アレルギー剤としては、わずかに上市されている程度である。

そのほかの類似化合物では、HIV-1逆転写酵素阻害剤としてピリドベンゾオキサゼピン誘導体（特開平4-178390号）が、また、抗うつ薬としてトリアゾロベンゾオキサゼピン誘導体（ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・

ケミストリー22巻、1693～1701頁（1985年））および抗精神病薬としてトリアゾロベンゾジアゼピン誘導体（ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー32巻、10号、2375～2381頁（1989年））などが報告されている。

前述の通り、アレルギー反応の即時型反応と遅発型反応とを共に抑制し、経口投与が可能で、しかも有効性の優れた薬剤の開発が要望されている。

そのような化合物として、本発明者らは先にトリアゾール環を含む三環性ベンゾアゼピン化合物を報告している（国際公開公報WO95/18130号）。

#### [発 明 の 概 要]

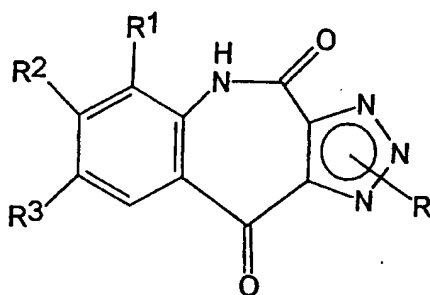
本発明者らは、今般、新規な三環性ベンゾアゼピン化合物を合成し、この化合物が優れた抗アレルギー作用を有することを見出した。さらに、本発明者らはまた、この新規化合物の合成のために有用である中間体化合物を見出した。

したがって、本発明は新しいタイプの抗アレルギー作用を有し、経口投与が可能な、新規な三環性ベンゾアゼピン化合物を提供することを目的としている。

また、本発明は、アレルギー疾患の治療および／または予防用医薬組成物を提供することを目的としている。

さらにまた、本発明は、抗アレルギー作用を有する上記化合物を合成するために重要な中間体化合物を提供することを目的としている。

そして、本発明による三環性ベンゾアゼピン化合物は、下記の一般式（I）で表わされる化合物および医学上許容されるそれらの塩である。



(II)

[上記式中、

Rは以下の(a)～(c)のいずれかを表す。

(a) 水素原子；

(b) ベンジル基

(このベンジル基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)；

(c) トリアゾール基の保護基

また、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、同一またはそれぞれ異なってもよく、以下の(a)～(g)のいずれかを表す。

(a) 水素原子；

(b)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてもよい)；

(c) 保護されていてもよい水酸基；

(d)  $C_{2-12}$  アルケニル基

(このアルケニル基は

(1) 基-CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>

(ここで、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なってもよく、

(イ) 水素原子、

(ロ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基 (このアルキル基は  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和 5-7 員環複素環で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシ基で置換されていてもよい、

または

酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の 5-7 員環複素環 (この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい) で置換されていてもよい)、

(ハ) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の 5-7 員環複素環

(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、

を表す)、または

(2) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の 5-7 員環複素環

(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい) で置換されてもよい) ;

(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ基

(このアルコキシ基は、

(1) アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、または酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)で置換されていてもよく、さらに、このアミノ基の窒素原子が環の一部となって飽和の5-7員環複素環を形成していてもよい)、または

(2) 基- $CONR^6 R^7$

(ここで、 $R^6$  および $R^7$  は同一または異なってもよく、

(イ) 水素原子、または

(ロ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてもよい)、

を表す)、

で置換されてもよい) ;

(f) 基- $NR^8 R^9$

(ここで、 $R^8$  および $R^9$  は同一または異なってもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-4}$  アルキル基、

(3) 基- $COR^{10}$

(ここで、 $R^{10}$  は、

(イ) 水素原子、



(ロ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてもよい)、

## (ハ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-6}$  アルコキシ基 (ここで、このアルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

を表す)、

(4) 基- $CO_2 R^{11}$ 

(ここで、 $R^{11}$ は、

(イ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてもよい)、

(ロ) フェニル $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

## (ハ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

を表す)、または

(5) 基- $\text{SO}_2\text{R}^{12}$

(ここで、 $\text{R}^{12}$ は、

(イ)  $\text{C}_{1-10}$ アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてよい)、

(ロ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基、または $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ基で置換されていてよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、

を表す)、

を表す) ;

(g) 基- $(\text{CH}_2)_p-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$

(ここで、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は同一または異なってもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $\text{C}_{1-4}$ アルキル基、

(このアルキル基は酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてよい)、

(3)  $\text{R}^{13}$ と $\text{R}^{14}$ がそれが結合している窒素原子と一緒に形成している飽和または不飽和の5-7員環複素環

(この複素環は酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでいてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、または

(4) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環

を表し、

pは1～6の整数を表す)

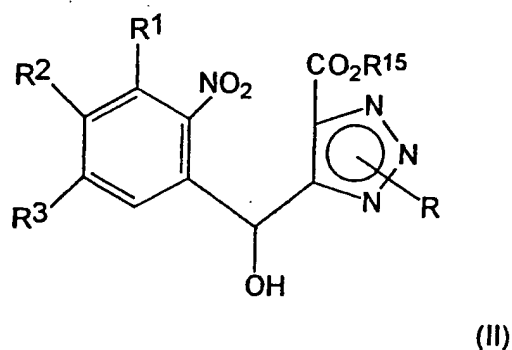
また、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の何れか二つが一緒になって基  $-O-(CH_2)_q-$  (ここでqは、1～4の整数を表す) を表していてもよい。]

また、本発明によるアレルギー疾患の治療と予防のための医薬組成物は、前記一般式 (I) で表わされる化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなるもの、である。

前記一般式 (I) で表わされる化合物は、アレルギー反応の即時型反応のみならず、遅発型反応をも抑制する。また、これらの化合物は経口投与で作用が発現し、その作用が持続し、従来の抗アレルギー剤の作用に比べて優れたものである。

さらに、本発明による前記式 (I) の化合物の合成中間体である化合物は、下記の一般式 (II)、(III) および (IV) で表わされる化合物またはそれらの塩である。

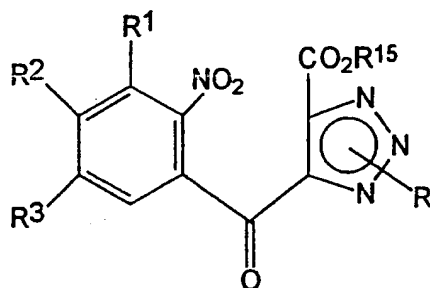
すなわち、本発明による一般式 (II) で表わされる化合物は下記の式で表されるもの及びそれらの塩である。



(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は一般式 (I) のために定義したものと  
同じ意味を表わし、 $R^{15}$  は水素原子、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

またはカルボキシ基の保護基を表わす)

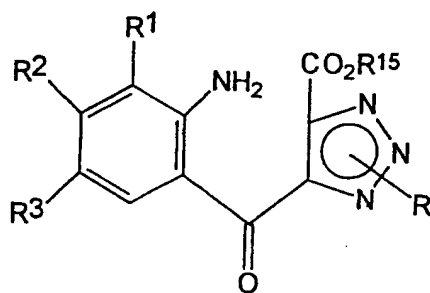
また、本発明による一般式 (III) で表される化合物は下記の式で表されるもの及びそれらの塩である。



(III)

(上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は一般式 (I) のために定義したものと  
同じ意味を表わし、また、R<sup>15</sup> は一般式 (II) のために定義したものと  
同じ意味を表わす)

さらに、本発明による一般式 (IV) で表される化合物は下記の式で表されるもの  
及びそれらの塩である。



(IV)

(上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は一般式 (I) のために定義したものと  
同じ意味を表わし、また R<sup>15</sup> は一般式 (II) のために定義したものと  
同じ意味を表わす)

表わす)

### [発明の具体的説明]

#### 一般式 (I) の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル基」、特に「 $C_{1-6}$ のアルキル基」、「 $C_{1-4}$ のアルキル基」、または「 $C_{2-12}$ のアルケニル基」、「 $C_{1-12}$ のアルコキシ基」、「 $C_{1-4}$ のアルコキシ基」の一部としての「アルキル基」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよい。また、本明細書においてハロゲン原子とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。

一般式 (I) においてRは前記の (a) ~ (c) のいずれかを表す。(b) のベンジル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。その好ましい例としては、4位に置換した水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基などが挙げられる。さらにRの好ましい具体例として、ベンジル、4-メチルベンジル、4-クロロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジルなどが挙げられる。

また、このRはトリアゾール基の保護基を表していてもよい。この保護基の例としては、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、3、4、5-トリメトキシベンジル、トリメチルシリル、tert-ブチルメチルシリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシ基などが挙げられる。

一般式 (I) において $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  は独立して前記の (a) ~ (g) のいずれかを表す。

前記 (c) の水酸基の保護基の例としては、アセチル、クロロアセチル、トリ

クロロアセチル、ベンゾイル、4-メチルベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、3-オキソブチリル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-テトラヒドロピラニル、トリメチルシリルエトキシメトキシ基などが挙げられる。

(d) の  $C_{2-12}$  のアルケニル基は好ましくは  $C_{2-6}$  アルケニル、より好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニル、最も好ましくはビニル基である。このアルケニル基の一以上の水素原子は、(1) 基- $CONR^5 R^6$  または (2) 酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環で置換されている。

前記 (1) 基- $CONR^4 R^5$  において、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なっているとしてもよく、(イ) 水素原子、(ロ) フェニル基、または (ハ) 酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環を表す。

ここで、この (ロ) フェニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、カルボキシ基で置換されているとしてもよい。このフェニル基の好ましい例としては、2-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基が挙げられる。

前記 (2) 酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環の好ましい例としては、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-キノリニル基、および2-ピラニル基が挙げられる。この複素環は  $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されているとしてもよく、

その具体例としては、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換された2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-キノリル基、および2-ピラニル基が挙げられる。また、この複素環は他の環と縮合して二環性であってもよく、その例としてはフェニル基と縮合した2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-キノリル基、および2-ピラニル基が挙げられる。

前記(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ基は好ましくは $C_{2-6}$  アルコキシ、より好ましくは $C_{2-4}$  アルコキシ基である。このアルコキシ基は、(1) アミノ基または(2) 基-CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> で置換されていてもよい。

前記(1) アミノ基上の一以上の水素原子は $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、または酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環で置換されてもよい。さらにこのアミノ基は、その窒素原子が環の一部となって飽和の5-7員環複素環を形成していてもよい。その複素環の好ましい例としては、モルホリノ基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基が挙げられる。さらに、この複素環は置換基を有していてもよく、その具体例としては $C_{1-4}$  アルキル基およびフェニル $C_{1-4}$  アルキル基が挙げられる。より具体的には $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換されたモルホリノ基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基が挙げられる。

前記(2) 基-CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> において、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は同一または異なってもよく、水素原子または $C_{1-4}$  アルキル基を表す。ここで、このアルキル基は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてもよい。その複素環の好ましい例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル基が挙げられる。

前記(f) 基-NR<sup>8</sup> R<sup>9</sup> において、R<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> は同一または異なってい

てもよく、(1) 水素原子、(2)  $C_{1-4}$  アルキル基、(3) 基- $COR^{10}$ 、  
(4) 基- $CO_2 R^{11}$ 、または(5) 基- $SO_2 R^{12}$ で置換されていてもよい。

前記(3) 基- $COR^{10}$ において、 $R^{10}$ は(イ) 水素原子、(ロ)  $C_{1-4}$  アルキル基、または(ハ) フェニル基を表す。ここで(ハ) フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。さらに、この $C_{1-6}$  アルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい。

前記(4) 基- $CO_2 R^{11}$ において、 $R^{11}$ は(イ)  $C_{1-4}$  アルキル基、(ロ) フェニル $C_{1-4}$  アルキル基、または(ハ) フェニル基を表す。ここで、この(イ)  $C_{1-4}$  アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、シクロアルキル基で置換されていてよく、その具体例としてはメチル基、エチル基、アリル基、ベンジル基、tert-ブチル基、2、2、2-トリクロロエチル基が挙げられる。また、この(ハ) フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。

前記(5) 基- $SO_2 R^{12}$ において、 $R^{12}$ は $C_{1-10}$ アルキル基またはフェニル基を表し、その好ましい例としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、10-(2-オキソ)ボルニル基、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられる。

前記(g) 基- $(CH_2)_p-CONR^{13}R^{14}$ において、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なってもよく、(1) 水素原子、(2)  $C_{1-4}$  アルキル基、(3)  $R^{13}$ と $R^{14}$ がそれが結合している窒素原子と一緒に形成している飽和または不飽和の5-7員環複素環、または(4) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環を表す。

ここで、前記(2)  $C_{1-4}$  アルキル基は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてもよい。



そのようなアルキル基の例としては、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フルフリル基が挙げられる。

また、前記(3)の $R^{13}$ と $R^{14}$ が、それが結合している窒素原子と一緒に形成している飽和または不飽和の5-7員環複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでいてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい。その好ましい複素環(基)の例としては、ピペリジノ、ピペラジノ、N-メチルピペラジノ、モルホリノ、スクシニル、インドリル、4-メチルインドリル、5-メチルインドリル、イソインドリル、フタロイル、4-メチルフタロイル、1,1-ジオキソ-2-ベンゾチアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリノ、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ、2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジル環(基)が挙げられる。

前記(4)酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環のれいとしては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基が挙げられる。

また、前記pは1~6の整数を表し、好ましくは1~4、最も好ましくは2である。

また、本発明による化合物においては、トリアゾール環に由来する互変異性体および置換基のアルケニル基に由来するシストランス異性体が存在し得るが、そのいずれの異性体およびそれらの混合物もまた本発明に包含されるものである。

本発明による一般式(I)の化合物の好ましい化合物群としては、Rが水素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子、置換または非置換 $C_{1-6}$ アルキル基、置換または非置換 $C_{2-12}$ アルケニル基、置換または非置換 $C_{1-12}$ アルコキシ基、またはアミノ基であるものが挙げられる。

より具体的な好ましい化合物群としては、

Rが水素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換  $C_{1-4}$  アルキル基である化合物群、

Rが水素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

Rおよび  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子、置換  $C_{1-4}$  アルキル基、置換  $C_{2-12}$  アルケニル基、または置換  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

Rおよび  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換  $C_{1-4}$  アルキル基である化合物群、

Rおよび  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換  $C_{2-12}$  アルケニル基である化合物群、

Rおよび  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

Rおよび  $R^1$  が水素原子で、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子、置換  $C_{1-4}$  アルキル基、または置換  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

R、 $R^1$  および  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が置換  $C_{1-4}$  アルキル基である化合物群、

R、 $R^1$  および  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が置換  $C_{2-12}$  アルケニル基である化合物群、

R、 $R^1$  および  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が置換  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

R、 $R^1$  および  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が置換または非置換アミノ基である化合物群、ならびに

R、 $R^2$  および  $R^4$  が水素原子であり、 $R^1$  および  $R^3$  が置換  $C_{1-4}$  アルキル

基である化合物群が挙げられる。

特に好ましい化合物の具体例としては、

7-(2-(N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイル)-(E)-エチ  
ニル)-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-  
c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H)、10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カ  
ルバモイル)エチル-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベン  
ゾアゼピン、

4(5H)、10-ジオキソ-7-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)  
メチル)カルバモイル)エチル-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c]  
[1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(N-エチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチ  
ル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c]  
[1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(N,N-ビス(2-ピリジルメチル))カルバモイル)エチル-  
4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c]  
[1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)カルボニル  
エチル)-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,  
5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ  
[3,2-c]ピリジン-5-イル)カルボニルエチル)-4(5H)、10-  
ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルエチル)-4(5  
H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベ

ンゾアゼピン、

7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ))カルバモイル)エチル-4(5H)  
10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾ  
アゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エテニ  
ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニ  
ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,  
2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10  
-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピ  
ン、

7-(3-(4-ベンジルピペリジル)プロポキシ)-4(5H), 10-ジ  
オキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)  
-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]  
[1]ベンゾアゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイ  
ルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾ  
アゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(4-トルオイルオキシ)-1H-1, 2,  
3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カ  
ルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]

ベンゾアゼピン、

7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-アミノ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-アセチルアミノ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-イソプロポキシ-8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7, 8-ジイソプロポキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7, 8-メチレンジオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-ヒドロキシ-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

6, 8-ジメチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

6, 7, 8-トリメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5H), 10-ジオキソ-7- (2- (3-ピリジル) エテニル) -1H-  
-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7- (2- (6-メチル-2-ピリジル) - (E) -エテニル) -4 (5H),  
10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾア  
ゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7- (2- (2-キノリル) - (E) -エテニ  
ル) -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、お  
よび

7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

が挙げられる。

本発明による化合物はその薬理学的に許容される塩とすることができる。その  
ような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられるが、好適にはナトリ  
ウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土  
類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のような  
ハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、  
メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩の  
ような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホ  
ン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン  
酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げることができる。

#### 一般式 (II)、(III)、および (IV) の化合物

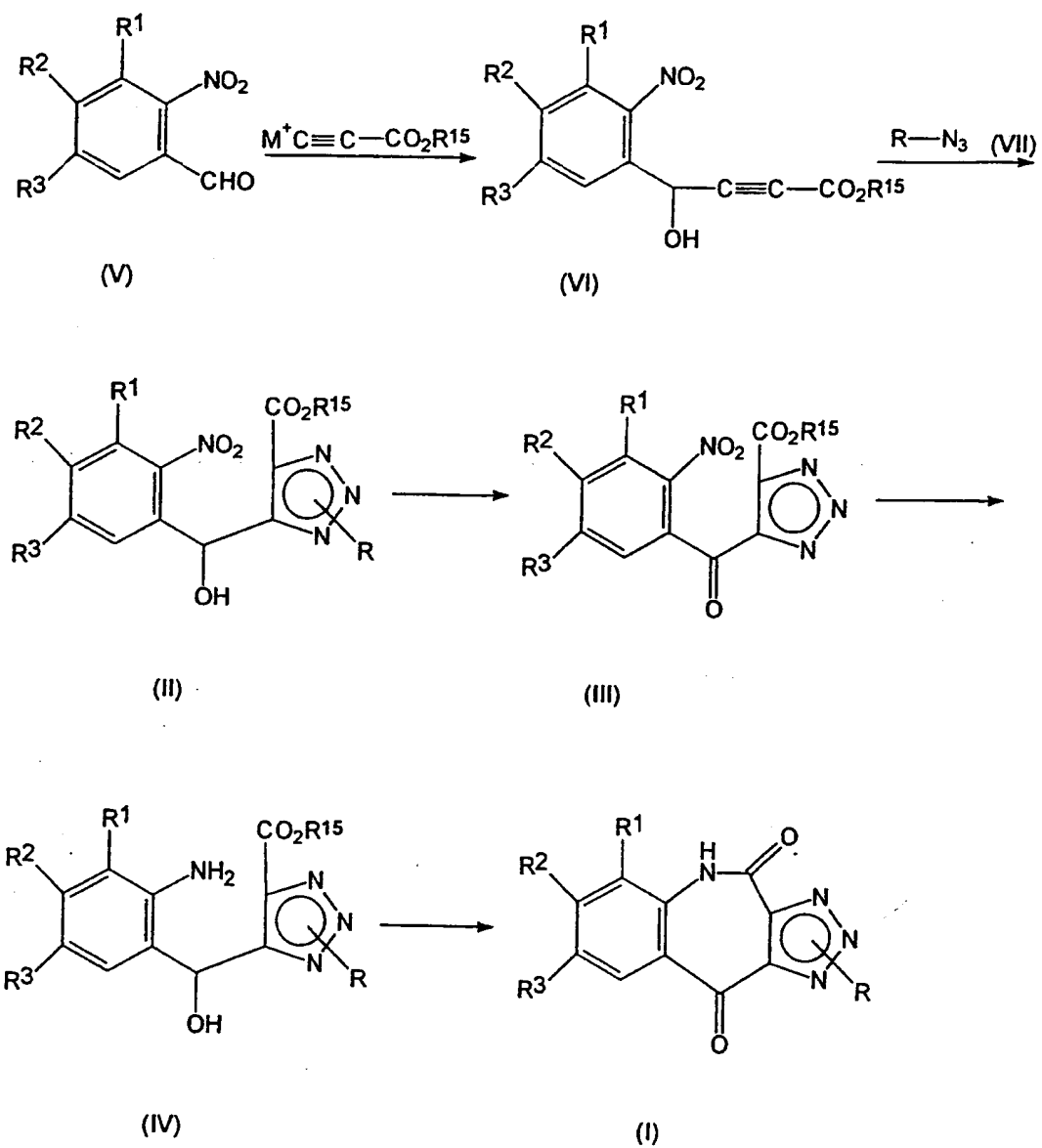
本発明による一般式 (II)、(III)、および (IV) の化合物は、式 (I) の  
化合物の合成において、合成中間体として有用である。

これら式中において、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は、対応する式(I)の化合物における $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ と基本的に同一であってよい。従って、式(I)の化合物の説明において挙げたこれら $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ についての好ましい例は、式(II)、(III)、および(IV)においても好ましいものである。

また、式(II)、(III)、および(IV)  $R^{15}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、またはカルボキシ基を表す。ここで、この $C_{1-6}$ アルキル基は置換されていてもよく、その例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシメチル基、アリル基が挙げられる。

#### 一般式(I)の化合物の合成

本発明による化合物は、国際公開公報WO 95/18130号に示される反応工程式(A)の方法と同様の下記のスキームに従い合成することができる。



( 式中、 $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、および $\text{R}^{15}$ は先に定義したものと同一意味を表わす)



一般式 (II) の化合物の合成：

一般式 (II) で表される化合物は、置換 2-ニトロベンズアルデヒド化合物 (V) を出発原料として合成することができる。まず、化合物 (V) に、プロピオール酸エステルから通常の方法で容易に調製できるプロピオール酸エステルのアルカリ金属塩を、反応に関与しない溶媒中 (例えば、テトラヒドロフラン) で反応させ、化合物 (VI) を得る。反応は、好ましくは  $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$  の温度で、通常 0.1 ~ 1 時間で行う。次いで、化合物 (VI) と、アジド化合物 (VII) :  $\text{R}-\text{N}_3$  とを反応に関与しない溶媒中 (例えば、トルエン、ジメチルホルムアミド、酢酸エステル、ジオキサン、またはこれらの混合物) で、反応させ、一般式 (II) の化合物を得る。反応は、好ましくは  $30 \sim 110^{\circ}\text{C}$  の温度で、通常 5 ~ 24 時間で行う。

アジド化合物 (VII) の調製は、例えば、J. R. E. Hoover and A. R. Day (J. Amer. Chem. Soc., 78, 5832 (1956))、D. R. Buckle and C. J. M. Rockell (J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 627)、B. Loubinoux, J.-L. Colin and S. Tabbache (J. Heterocyclic Chem., 21, 1669 (1984))、I. F. Cottrell, D. Hands, P. G. Houghton, G. R. Humphrey and S. H. B. Wright (J. Heterocyclic Chem., 28, 301 (1991)) らの方法に従って行なうことができる。また、上記の化合物 (V) と反応させる、プロピオール酸エステルのアルカリ金属塩のアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられるが、リチウムが好ましい。

ここで得られる一般式 (II) の化合物は、トリアゾール部分に関する異性体 (R の位置異性体) の混合物であるが分離することなしに次の反応に用いることができる。

さらに、出発原料の 2-ニトロベンズアルデヒド化合物 (V) は、例えば、A. D. Batcho and W. Leimgruber (米国特許第 3, 976, 639 号 (1976))、

米国特許第3, 732, 245号(1973)), R. D. Clark and D. B. Repke (Heterocycles, 22, 195 (1984)), M. G. Vetelino and J. W. Coe Tetrah. Lett., 35, 219 (1994)) らの方法に従って調製することができる。

#### 一般式 (IV) の化合物の合成:

一般式 (IV) の化合物は、上記式 (II) の化合物を酸化反応に付して化合物 (III) を得て、さらにこれを還元反応に付すことで得ることが出来る。ここで酸化反応としては、金属酸化剤による酸化のほか、接触空気酸化、有機酸化を用いることができる。塩化メチレン溶液中(室温)での二酸化マンガンによる酸化、または塩化メチレン溶液中でのジメチルスルホキシドを用いる酸化(例えば、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリルトリエチルアミン系、 $-78 \sim 25^{\circ}\text{C}$ )が好ましい。

化合物 (III) の段階でトリアゾール部分に関する異性体(Rの位置異性体)の混合物を分離することができるが、分離することなしに一般式 (I) の化合物まで反応を進めることもできる。

次いで、化合物 (III) を還元反応に付すことで一般式 (IV) のアミノ化合物を得ることができる。ここで還元反応は、通常用いられる接触還元、例えばニッケル触媒、パラジウム触媒を用いて行われるのが好ましい。また、溶媒としては酢酸、酢酸エチル、エタノールなどのアルコール溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水などを単独あるいは混合で使用するのが好ましく、さらには、塩酸、硫酸、過塩素酸などの酸を添加することで反応を促進することが出来る。さらに、還元反応として、鉄、亜鉛などの金属を用いた方法を用いることも可能である。

#### 一般式 (I) の化合物の合成:

##### 環化反応:

一般式 (IV) の化合物を環化反応に付し、必要に応じて脱保護化反応に付すことで、一般式 (I) の化合物を得ることができる。

一般式 (IV) の化合物を反応に関与しない溶媒 (例えば、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたはこれらの混合物) の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基を用いて、0~100°C の反応温度 (例えば、メタノール中ナトリウムメトキシドを用いた場合 20~50°C)、で、1~48 時間、通常で 2~24 時間、反応させることによって、一般式 (I) の化合物を得ることができる。

#### 脱保護化反応:

一般式 (I) の化合物はトリアゾール基が保護されている場合には以下のような通常用いられる脱保護反応を行なうことができる。例えば、D. R. Buckle and C. J. M. Rockell (J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 627)、F. E. Nielsen and E. B. Pedersen (J. Heterocyclic Chem., 22, 1693 (1985)) らが文献に記載している方法に準じて、保護基 R がベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4、5-トリメトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリルの場合には希塩酸、希硫酸などの鉱酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸を単独、または反応に関与しない溶媒 (例えば、塩化メチレン、トルエンなど) で希釈し、化合物 (I) に作用させることによって保護基を除去し、一般式 (I) (但し、R=H) の化合物を得ることができる。

前記反応工程式のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  の置換基が保護されたアミノ基、水酸基、またはカルボニル基である場合、あるいはその置換基に保護されたアミノ基、水酸基あるいはカルボニル基がある場合には、必要に応じて、適切な反応工程において、好ましくはトリアゾール基の保護基を除去する反応工程の前後に、それぞれの脱保護反応に付し、一般式 (I) の化合物に誘導することができる。この場合、通常と同様に、アミノ基、水酸基、またはカルボニ

ル基のそれぞれの保護基に合わせて、また反応工程に応じて、脱保護試薬を選択し、これらを適宜用いて、脱保護反応を常法に準じて行なうことができる。

さらに、脱保護されたアミノ基、水酸基あるいはカルボニル基は通常の反応条件で、アルキル化反応、アシル化反応、スルホン化反応、エーテル化反応、ヴィティッヒ反応のような増炭（炭素鎖伸張）反応、酸化反応、還元反応、加水分解反応などを単独で、または組み合わせて行うことで目的の一般式（I）の化合物に誘導することができる。

上記製造法で合成される一般式（I）で示される化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈澱、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着性樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

#### 化合物の用途／医薬組成物

一般式（I）で表わされる化合物は、抗アレルギー作用を有する。したがって、本発明による化合物はアレルギーが関与する疾患の治療および予防に有用である。具体的には、本発明による化合物は、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの、ヒトを含む動物における治療および予防に有効なアレルギー疾患の治療薬として用いることができる。

本発明による一般式（I）で表わされる化合物ならびにその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物は、経口または非経口投与（例えば、吸入投与、点鼻、点眼、皮下投与、静注、筋注、直腸投与および経皮投与など）のいずれか、好ましくは経口投与することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形で、ヒトおよびヒト以外の動物に使用される。

例えば その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠、シロップ剤、乳濁剤などの経口剤、吸入剤、点鼻液、点眼液などの外用液剤、静注および筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤、軟膏のような塗布剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、オリーブ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%濃度である。製剤法の具体例は後記の製剤例に示した通りである。アレルギー疾患の治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1～2000mg、好ましくは5～400mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

## [実施例]

本発明による化合物を、以下の実施例および薬理試験例によって詳しく説明する。

以下の実施例のNMRデータは、400MHz NMRによる測定データであって、TMSを基準とした $\delta$ 値(ppm)を示した。

実施例1

7-(2-(N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例42(b)に記載の7-(2-カルボキシ-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(206mg, 0.509mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、室温でトリブチルアミン(0.13ml, 0.546mmol)と、2-クロロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート(168mg, 0.560mmol)と、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オン(99mg, 0.668mmol)と、2-アミノ安息香酸メチル(0.1ml, 0.773mmol)とを加えた。室温で11.5時間攪拌した後、更にトリブチルアミン(0.18ml, 0.756mmol)と、2-クロロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート(241mg, 0.804mmol)と、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オン(129mg, 0.871mmol)と、2-アミノ安息香酸メチル(0.13ml, 1.00mmol)とを加え、11.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した沈殿を濾取し、メタノール、および水で洗浄した後、乾燥して、黄色結晶状粉末の1-(4-メト

キシベンジル) - 7 - (2 - (N - (2 - メトキシカルボニルフェニル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (54 mg, 19.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.03 (1H, d), 7.2~7.4 (1H, m), 7.30 (2H, d), 7.57 (1H, d), 7.64~7.70 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.94~7.97 (1H, m), 8.20~8.30 (1H, m), 8.36~8.39 (1H, m), 10.97 (1H, br s), 11.38 (1H, br s).

SIMS:  $m/z$  538 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (2 - (N - (2 - メトキシカルボニルフェニル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (54 mg, 0.10 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 ml, 0.22 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、更に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 ml, 0.1 mmol) を加え、室温で 29 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液を加え、酸性とした後、溶媒を減圧留去し、メタノールで洗浄した後、乾燥させて、7 - (2 - (N - (2 - カルボキシフェニル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンを得た。

次いでこの化合物にトリフルオロ酢酸 (4 ml) とアニソール (1 ml) とを加え、70℃で 10 分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、生じた沈殿をジ

エチルエーテルで洗浄した。沈殿を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、これをダイアイオンHP-20 (水:アセトン=10:1) を用いて精製し、無色粉末の標記化合物: 7-(2-(N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (14.8mg, 33.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6.75 (1H, d), 6.95~7.00 (1H, m), 7.27~7.32 (1H, m), 7.46~7.53 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.99~8.02 (1H, m), 8.29~8.32 (1H, m), 8.56~8.59 (1H, m), 10.65 (1H, brs).

### 実施例2

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例7に記載の1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシカルボニル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (223.4mg, 0.534mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2ml, 2mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を1N塩酸で酸性にした後、溶媒を留去した。生じた沈殿を酢酸エチルで洗浄し、乾燥して7-(2-カルボキシ)エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (168.3mg, 75.3%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.58 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.70 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.19 (1H, d), 7.27 (2H, d), 7.40 (1H, s), 8.09 (1H, d), 11.28 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  406 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた7-(2-カルボキシ)エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(98mg, 0.241mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、2-(アミノメチル)ピリジン(38 $\mu$ l, 0.369mmol)と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(66mg, 0.488mmol)と、N-メチルモルホリン(33 $\mu$ l, 0.300mmol)と、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(58mg, 0.303mmol)とを加えた。室温で14時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。生じた沈殿を酢酸エチルで洗浄した後、乾燥させて、1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(92mg, 76.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.5~2.55 (2H, m), 2.72~2.93 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.32 (2H, d), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.06~7.09 (1H, m), 7.17~7.19 (2H, m), 7.28 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.55~7.60 (1H, s), 8.06~8.10 (1H, m), 8.42~8.48 (2H, m), 11.27 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  497 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 前記(b)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(92mg, 0.185mmol)に、トリフルオロ酢酸(3ml)を加え、70℃で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、生じた沈殿を乾燥して、黄色結晶状粉末として標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩(62.1mg, 68.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.56 (2H, t), 2.92 (2H, t), 4.41~4.43 (2H, m), 7.19~7.23 (1H, m), 7.31~7.34 (1H, m), 7.40~7.48 (1H, s), 7.42~7.45 (1H, m), 7.88~7.93 (1H, m), 8.20~8.23 (1H, m), 8.57~8.60 (2H, m), 11.33 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  377 ( $M^+ + 1$ ).

以下の実施例3から実施例8に示す化合物は、実施例2の2-(アミノメチル)ピリジンを相当する化合物に代え、さらに7-(2-カルボキシ)エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンを用い、実施例2と同様に反応することにより合成した。

実施例3

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)  
メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピン

(a) 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (43mg, 69.9%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.7~3.0 (4H, m), 2.83 (6/5H, s), 3.02 (9/5H, s), 3.70 (6/5H, s), 3.71 (9/5H, s), 4.58 (6/5H, s), 4.64 (4/5H, s), 5.99 (4/5H, s), 6.00 (6/5H, s), 6.88~6.91 (2H, m), 7.12~7.41 (6H, m), 7.67~7.72 (3/5H, m), 7.72~7.77 (2/5H, m), 8.03~8.92 (1H, m), 8.45~8.50 (3/5H, m), 8.52~8.54 (2/5H, m), 11.23 (2/5H, brs), 11.27 (3/5H, brs).

EIMS:  $m/z$  510 ( $M^+$ ).

(b) 標記化合物、4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩 (36.2mg, 48.8%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.7~3.0 (4H, m), 2.84 (6/5H, s), 3.06 (9/5H, s), 4.64 (6/5H, s), 4.67 (4/5H, s), 7.2~7.5 (4H, m), 7.75~7.95 (1H, m), 8.1~8.3 (1H, m), 8.5~8.6 (1H,

m), 11.28 (2/5H, brs), 11.32 (3/5H, brs).

SIMS:  $m/z$  391 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例4

7-(2-(N-エチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]

#### [1] ベンゾアゼピン

(a) 7-(2-(N-エチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (67mg, 54.1%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.96 (6/5H, t), 1.07 (9/5H, t), 2.68~2.96 (4H, m), 3.35~3.42 (2H, m), 3.70 (2/5H, s), 3.71 (3/5H, s), 4.55 (3/5H, s), 4.62 (2/5H, s), 5.99 (2/5H, s), 6.00 (3/5H, s), 6.90 (2H, d), 7.10~7.15 (2H, d), 7.20~7.30 (4H, m), 7.41 (3/5H, s), 7.34 (2/5H, s), 7.63~7.76 (1H, m), 8.03~8.10 (1H, m), 8.46~8.48 (3/5H, m), 8.51~8.54 (3/5H, m), 11.23 (2/5H, brs), 11.27 (3/5H, brs).

SIMS:  $m/z$  525 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物: 7-(2-(N-エチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩 (29.2mg, 44.0%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0.97 (6/5H, t), 1.11 (9/5H, t), 2.66~2.97 (4H, m), 3.32 (4/5H, q), 3.44 (6/5H, q), 4.64 (6/5H, s), 4.65 (4/5H, s), 6.95~7.49 (4H, m), 7.79~7.84 (2/5H, m), 7.92~7.97 (3/5H, m), 8.16~8.23 (1H, m), 8.56~8.61 (1H, m), 11.29 (2/5H, brs), 11.32 (3/5H, brs).

SIMS:  $m/z$  405 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例5

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル))カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c]

#### [1] ベンゾアゼピン

(a) 1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル))カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (41.6mg, 54.9%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.81~2.96 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.14~7.37 (8H, m), 7.28 (2H, d), 7.64~7.74 (2H, m), 8.04~8.07 (1H, m), 8.44~8.54 (2H, m), 11.24 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  588 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物、4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル))カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンの二トリフルオロ酢酸塩 (44.9m

g, 91. 2%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 83~2. , 90 (4H, m), 4. 71 (2H, s), 4. 85 (2H, s), 6. 81~6. 84 (1H, s), 7. 08~7. 11 (1H, m), 7. 15 (1H, d), 7. 3~7. 5 (3H, m), 7. 82~7. 87 (1H, m), 7. 96~8. 01 (1H, m), 8. 17 (1H, d), 8. 60~8. 65 (2H, m), 11. 29 (1H, b r s).

SIMS:  $m/z$  468 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例6

7-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)カルボニルエチル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 7-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)カルボニルエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (98. 8mg, 75. 8%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 68~2. 96 (6H, m), 3. 62~3. 68 (2H, m), 3. 71 (3H, s), 4. 53 (8/9H, s), 4. 59 (10/9H, s), 6. 00 (2H, s), 6. 87~7. 40 (10H, m), 8. 00~8. 03 (4/9H, m), 8. 06~8. 09 (5/9H, m), 11. 19 (4/9H, b r s), 11. 24 (5/9H, b r s).

SIMS:  $m/z$  522 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物: 7-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)カルボニルエチル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2,

3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (80. 5mg, quant.)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 70~2. 97 (6H, m), 3. 4~3. 8 (2H, m), 4. 57 (8/9H, s), 4. 60 (10/9H, s), 6. 81~7. 28 (5H, m), 7. 44 (5/9H, s), 7. 39 (4/9H, s), 8. 13~8. 22 (1H, m), 11. 26 (4/9H, brs), 11. 30 (5/9H, brs).

SIMS:  $m/z$  402 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例7

7-(2-(2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) カルボニルエチル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 1-メトキシベンジル-7-(2-(2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) カルボニルエチル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (128. 5mg, 87. 8%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 6~3. 0 (6H, m), 3. 1~3. 3 (2H, s), 3. 71 (3H, s), 3. 72 (15/9H, s), 3. 79 (12/9H, s), 4. 45 (8/9H, s), 4. 55 (10/9H, s), 5. 99 (2H, s), 6. 88~6. 91 (2H, m), 7. 15~7. 63 (5H, m), 8. 00~8. 05 (4/9H, m), 8. 06~8. 09 (5/9H, m), 11. 19 (4/9H, brs), 11. 24 (5/9H, brs).

SIMS:  $m/z$  586 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 7-(2-(2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) カルボニルエチル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (94. 1mg, 92. 3%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 71~2. 97 (6H, m), 3. 56~3. 82 (2H, m), 3. 79 (15/9H, s), 3. 68 (12/9H, s), 4. 39 (8/9H, s), 4. 56 (10/9H, s), 7. 19 (4/9H, m), 7. 27 (5/9H, m), 7. 31 (1H, s), 7. 42 (4/9H, s), 7. 63 (5/9H, s), 8. 12 (4/9H, m), 7. 21 (5/9H, m), 11. 28 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  466 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例8

7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルエチル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 1-(4-メトキシベンジル) -7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルエチル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (91. 3mg, 77. 2%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2. 2~2. 3 (4H, m), 2. 85 (2H, t), 2. 66 (2H, t), 3. 3~3. 5 (4H, m), 3. 34 (3H, s), 6. 00 (2H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 20 (1H, d), 7. 27 (2H, d), 7. 37 (1H, s), 8. 07 (1H, d), 11. 28 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  489 ( $M^+ + 1$ ).



(b) 標記化合物: 7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルエチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩 (85.4mg, 94.7%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.74 (2H, t), 2.88 (2H, t), 3.1~3.9 (8H, m), 7.24 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.22 (1H, d), 11.31 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  369 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例9

7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ))カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例2の(b)で得られた7-(2-ヒドロキシカルボニル)エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (48mg, 0.118mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、トリブチルアミン (44 $\mu$ l, 0.185mmol) と、2-クロロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (61mg, 0.203mmol) と、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オン (30mg, 0.202mmol) と、4-アミノピリジン (24mg, 0.255mmol) とを順に加え、室温で34時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、生じた沈殿をメタノールで洗浄して、1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ))カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (51mg, 89.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.73 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.71 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.27 (2H, d), 7.39 (1H, s), 7.53 (2H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (2H, d), 10.36 (1H, brs), 11.31 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  483 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得た1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ))カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(98mg, 0.203mmol)に、アニソール(1ml)と、トリフルオロ酢酸(4ml)とを加え、70℃で10分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、生じた沈殿をジイソプロピルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末として標記化合物: 7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ))カルバモイル)エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩(97mg, quant.)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.87 (2H, t), 3.01 (2H, t), 7.25 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.24 (1H, d), 8.65 (2H, d), 11.26 (1H, brs), 11.37 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例10

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エチニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) アルゴン雰囲気下、4-ピコリルトリフェニルホスホニウムクロリド

塩酸塩 (162 mg, 0.38 mmol) をトルエン (5 ml) に懸濁させ、カリウム tert-ブトキシド (86 mg, 0.77 mmol) を加えた。次いで、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (114.7 mg, 0.32 mmol) を加え、70°C で4時間20分の間加熱した。反応溶液に水を加えた後、析出した茶色結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (81.1 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.60~7.75 (4H, m), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, d), 11.40 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  437 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (81.1 mg, 0.19 mmol) をアニソール (0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とに溶解し、60°C で20分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥することにより、黄色結晶状粉末として標記化合物: 4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩 (72.7 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.54 (1H, d), 7.72

(1H, d), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, d), 8.03 (2H, d), 8.35 (1H, d), 8.78 (2H, d), 11.53 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例11

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) アルゴン雰囲気下、2-ピコリルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩 (209mg, 0.49mmol) を、トルエン (5ml) と、N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) とに懸濁させ、カリウム *tert*-ブトキシド (110mg, 0.98mmol) を加えた。次いで、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (150mg, 0.41mmol) を加え、70℃で7時間30分の間加熱した。反応溶液に水を加えた後、析出した黄色結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (102.9mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.71 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.34 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.60~7.74 (4H, m), 7.84 (1H, t), 8.19 (1H, d), 8.62 (1H, d), 11.38 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  438 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H),

10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(97.9mg, 0.22mmol)を、アニソール(0.2ml)とトリフルオロ酢酸(2ml)とに溶解し、60℃で15分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥することによって、黄色結晶状粉末として標記化合物：4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(80.3mg, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.42~7.50 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.66~7.84 (3H, m), 7.72 (1H, d), 7.98 (1H, t), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, d), 11.47 (1H, s).

SIMS: m/z 318 (M<sup>+</sup> + 1).

#### 実施例12

7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例71の(a)に記載の7-(3-クロロプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(100mg, 0.234mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶かし、モルホリン(0.10ml, 1.15mmol)と、ヨウ化ナトリウム(105mg, 0.701mmol)とを加え、60℃で3日間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア

ゼピン (102mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.91 (2H, quintet), 2.30~2.45 (4H, m), 2.41 (2H, t), 3.56 (4H, t), 3.71 (3H, s), 4.10 (2H, t), 6.00 (2H, s), 6.89 (2H, d), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.13 (1H, d), 11.20 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  478 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (89mg, 0.186mmol) を、アニソール (0.2ml) とトリフルオロ酢酸 (2.0ml) とを用いて、実施例 1 (b) と同様に脱保護および後処理を行った。得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、標記化合物: 7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩 (77mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  2.10~2.28 (2H, m), 3.15~3.30 (2H, m), 3.39 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.70~3.90 (4H, m), 4.14 (2H, d), 6.05 (1H, s), 6.14 (1H, d), 7.55 (1H, d).

SIMS:  $m/z$  358 ( $M^+ - \text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

実施例 13

7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・ニトリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例71の(a)に記載の7-(3-クロロプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(150mg, 0.351mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶かし、これにN-メチルピペラジン(0.20ml, 1.80mmol)と、ヨウ化ナトリウム(157mg, 1.05mmol)と、炭酸カリウム(243mg, 1.76mmol)とを加え、60℃で16時間攪拌した。実施例12(a)と同様に後処理することにより、1-(4-メトキシベンジル)-7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(152mg, 88%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.89 (2H, quintet), 2.10~2.60 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.40 (2H, t), 3.71 (3H, s), 4.08 (2H, d), 6.00 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.04 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.13 (1H, d), 11.21 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  491 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(137mg, 0.279mmol)を、アニソール(0.3ml)とトリフルオロ酢酸

(3.0 ml) とを用いて、実施例 1 (b) と同様に脱保護および後処理を行った。得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、標記化合物：7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・ニトリフルオロ酢酸塩 (126 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  2.20~2.32 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.63~3.90 (8H, m), 3.92 (2H, t), 6.19 (1H, s), 6.25 (1H, d), 7.69 (1H, d).

SIMS:  $m/z$  371 ( $\text{M}^+ - 2\text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

#### 実施例 14

7-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報 WO 95/18130 の実施例 71 の (a) に記載の 7-(3-クロロプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (100 mg, 0.234 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、これに 4-ベンジルピペリジン (0.21 ml, 1.19 mmol) と、ヨウ化ナトリウム (105 mg, 0.701 mmol) とを加え、実施例 12 と同様に反応させ、後処理を行うことによって、7-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (118 mg, 89%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1. 10~1. 25 (2H, m), 1. 40~1. 60 (3H, m), 1. 75~1. 94 (4H, m), 2. 37 (2H, t), 2. 43~2. 56 (2H, m), 2. 82 (2H, d), 3. 71 (3H, s), 4. 08 (2H, t), 6. 01 (2H, s), 6. 89 (2H, d), 6. 90 (1H, dd), 7. 05 (1H, d), 7. 11~7. 20 (3H, m), 7. 20~7. 32 (4H, m), 8. 14 (1H, d), 11. 21 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  565 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた7-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(110mg, 0. 194mmol)を、アニソール(0. 2ml)とトリフルオロ酢酸(2. 0ml)とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護および後処理を行った。得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、標記化合物: 7-(3-(4-ベンジルピペリジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(91mg, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1. 35~1. 55 (2H, m), 1. 72~1. 90 (3H, m), 2. 10~2. 23 (2H, m), 2. 50~2. 60 (2H, m), 2. 80~3. 05 (2H, m), 3. 15~3. 60 (4H, m), 4. 12 (2H, t), 6. 85 (1H, dd), 7. 01 (1H, d), 7. 21~7. 30 (3H, m), 7. 30~7. 40 (2H, m), 8. 22 (1H, d), 11. 10 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  446 ( $M^+ - \text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

実施例15

7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例23の(a)に記載の7-カルボキシメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (100mg, 0.245mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解し、これにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (119mg, 0.269mmol) と、N-メチルモルホリン (0.03ml, 0.273mmol) と、N-エチル-2-ピコリルアミン (37mg, 0.272mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1ml) とを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (110mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.96 (3/2H, t), 1.19 (3/2H, t), 3.25~3.48 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.59 (1H, s), 4.66 (1H, s), 5.12 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (2H, d), 6.90~7.08 (2H, m), 7.27 (2H, d), 7.30~7.47 (2H, m), 7.73 (1/2H, t), 7.83 (1/2H, t), 8.15 (1/2H, d), 8.16 (1/2H, d), 8.50 (1/2H, d), 8.63 (1/2H, d), 11.25 (1/2H, s), 11.26 (1/2H, s).

SIMS:  $m/z$  527 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(105mg, 0.199mmol)を、アニソール(0.2ml)とトリフルオロ酢酸(2.0ml)とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護および後処理を行うことによって、標記化合物: 7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(99mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.98 (6/5H, t), 1.23 (9/5H, t), 3.30 (4/5H, q), 3.48 (6/5H, q), 4.69 (2H, s), 5.12 (4/5H, s), 5.15 (6/5H, s), 6.90~7.13 (2H, m), 7.30~7.60 (2H, m), 7.90 (2/5H, dt), 8.05 (3/5H, t), 8.22~8.32 (1H, m), 8.60~8.70 (1H, m), 11.30 (2/5H, s), 11.31 (3/5H, s).

SIMS:  $m/z$  407 ( $M^+ - \text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

#### 実施例16

4(5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例23の(a)に記載の7-カルボキシメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(100mg, 0.245mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解し、それにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(119mg, 0.269mmol)と、N-メチルモルホリン(0.03ml, 0.273mmol)と、2-ピコリルアミン(0.028ml, 0.272mmol)とを加え、室温にて45分間攪拌した。反応液に水を加え、析出する結晶を濾取し、乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(115mg, 94%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 4.44 (2H, d), 4.72 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.20~7.40 (4H, m), 7.72 (1H, t), 8.17 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.77 (1H, t), 11.30 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  499 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(164mg, 0.329mmol)を、アニソール(0.3ml)とトリフルオロ酢酸(3.0ml)とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護および後処理を行うことによって、標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(161mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  4.46 (2H, d), 4.73 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.29 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.80 (1H, t), 11.34 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  379 ( $M^+ - \text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

#### 実施例17

4 (5H), 10-ジオキソ-7- (4-トルオイルオキシ) -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例23 (a) に記載の7-ヒドロキシ-1- (4-メトキシベンジル) -4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (50mg, 0.143mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶かし、それに炭酸カリウム (30mg, 0.217mmol) と、4-トルオイルクロリド (0.03ml, 0.227mmol) とを加え、室温にて一晩攪拌した。さらに、炭酸カリウム (15mg, 0.109mmol) と、4-トルオイルクロリド (0.015ml, 0.114mmol) とを加えて、さらに3時間攪拌した後、反応液に過剰の水を加えた。析出した沈殿を濾取し、乾燥することにより、1- (4-メトキシベンジル) -4 (5H), 10-ジオキソ-7- (4-トルオイルオキシ) -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (59mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.43 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.27 (1H, dd), 7.30 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.44 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.27 (1H, d), 11.43 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  469 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(4-トルオイルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(56mg, 0.120mmol)に、アニソール(0.1ml)とトリフルオロ酢酸(1.0ml)とを加え、実施例1(b)と同様に反応させ、後処理を行うことによって、標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(4-トルオイルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(40mg, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.44 (3H, s), 3.50 (1H, brs), 7.30 (1H, dd), 7.42~7.50 (3H, m), 8.05 (2H, d), 8.39 (1H, d), 11.50 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  348 ( $M^+$ ).

#### 実施例18

7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・二トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例23(a)に記載の7-カルボキシメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(100mg, 0.245mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解し、それにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(119mg, 0.269mmol)と、N-メチルモルホリン(0.03ml, 0.273mmol)と、N, N-ビス-(2-ピコリル)アミン(54mg, 0.271mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(1ml)とを加え、室温にて40分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することに

より、7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(113mg, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.70 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.00~7.08 (2H, m), 7.22~7.30 (2H, m), 7.27 (2H, d), 7.32~7.37 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dt), 7.80 (1H, dt), 8.17 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.64 (1H, d), 11.26 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  590 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(135mg, 0.229mmol)を、アニソール(0.2ml)とトリフルオロ酢酸(2.0ml)とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護および後処理を行うことによって、標記化合物: 7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・ニトリフルオロ酢酸塩(141mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  4.69 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.40~7.60 (4H, m), 7.89 (1H, t), 8.03 (1H, t), 8.28 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.65 (1H,

d), 11.29 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  470 ( $M^+ - 2CF_3COOH + 1$ ).

#### 実施例19

7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 国際公開公報WO95/18130の実施例23(a)に記載の7-カルボキシメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (100mg, 0.245mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解し、それにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (119mg, 0.269mmol) と、N-メチルモルホリン (0.03ml, 0.273mmol) と、N-メチル-2-ピコリルアミン (33mg, 0.270mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1ml) とを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (111mg, 88%) を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.82 (6/5H, s), 3.08 (9/5H, s), 4.61 (6/5H, s), 4.66 (4/5H, s), 5.11 (6/5H, s), 5.13 (4/5H, s), 6.00 (2H, s), 6.89 (2H, d), 6.92~6.99 (1H, m), 6.99~7.07 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.32~7.38 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.76 (3/5H, t), 7.84 (2/5H, t),



8. 14 (3/5H, d), 8. 15 (2/5H, d), 8. 51 (3/5H, d), 8. 63 (2/5H, d), 11. 24 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  513 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(149mg, 0.291mmol)を、アニソール(0.3ml)とトリフルオロ酢酸(3.0ml)とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護および後処理を行うことによって、標記化合物: 7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(130mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.83 (1H, s), 3.13 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.98 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.39~7.57 (2H, m), 7.901 (1/3, t), 8.04 (2/3H, t), 8.25 (1/3H, d), 8.27 (2/3H, d), 8.62~8.70 (1H, m), 11.27 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  393 ( $M^+ - \text{CF}_3\text{COOH} + 1$ ).

#### 実施例20

7-アミノ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ でテトラヒドロフラン(20.0ml)に1.0M リチウム ビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン溶液(9.49ml)を加え、30分間攪拌した。これにプロピオール酸エチル

(0.78 ml, 8.62 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。次に、4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロベンズアルデヒド (1.53 g, 5.75 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、 $-60^{\circ}\text{C}$ まで昇温して、30分間攪拌した。この反応液を、氷冷した10%塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、激しく5分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、油状物としてエチル 4-(4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (693 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t), 1.53 (9H, s), 3.55 (1H, d), 4.24 (2H, q), 6.07 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 8.20 (1H, d).

SIMS:  $m/z$  365 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 上記 (a) で得たエチル 4-(4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (693 mg, 1.90 mmol) と4-メトキシベンジルアジド (776 mg, 4.76 mmol) とをトルエン (30 ml) に溶解し、 $100^{\circ}\text{C}$ にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、エチル 4-((4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロフェニル) ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-((4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロフェニル) ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物 (1.33 g) を得た。この混合物 (1.33 g) を塩化メ

チレン (30 ml) に溶解し、二酸化マンガン (3.5 g) を加えて30分間攪拌した。二酸化マンガンをセライトを用いて濾去し、減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、エチル 4-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物 (872 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.15 (3/2H, t), 1.34 (3/2H, t), 1.51 (9H, s), 3.75 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 4.12 (1H, q), 4.39 (1H, q), 5.71 (2H, d), 6.83 (2H, m), 7.18-7.72 (5H, m), 8.10 (1/2H, d), 8.19 (1/2H, d).

FDMS: m/z 525 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 上記 (b) で得たエチル 4-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物 (872 mg) の酢酸エチル溶液 (20 ml) に、10%パラジウム炭素 (30 mg) を加えて、水素雰囲気下、終夜攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル=2:1) により精製して、エチル 4-(2-アミノ-4-t-ブトキシカルボニルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1:低極性成分 (LP)) (217 mg) と、化合物 c-1 とエチル

5-(2-アミノ-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: 高極性成分 (MP)) との混合物 (219mg) を得た。

c-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.08 (3H, t), 1.51 (9H, s), 2.35 (2H, br), 3.79 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.84 (2H, s), 6.18 (1H, dd), 6.51 (1H, br), 6.58 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.15-7.38 (4H, m).

SIMS:  $m/z$  496 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 上記(c) で得た c-1 (217mg) のメタノール溶液 (2ml) に、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (104  $\mu\text{l}$ ) を加え、3時間室温にて攪拌した。析出した結晶を濾取して、7-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-*c*] [1] ベンゾアゼピン (141.8mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.70 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.17 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.36 (2H, s), 8.02 (1H, d), 9.61 (1H, s).

(e) 上記(d) で得た 7-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-*c*] [1] ベンゾアゼピン (100mg, 0.22mmol) を、アニソール (0.5ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0ml) とを用いて、実施例1(b)と同様に脱保護し、続いて1N 水酸化ナトリウム水溶液でナトリウ

ム塩とした。この塩をダイアイオンHP-20 (水:アセトン=4:1) を用いて精製して、淡黄色粉末として標記化合物: 7-アミノ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (20mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.42 (2H, br), 5.95 (1H, s), 6.41 (1H, m), 8.00 (1H, d), 10.17 (1H, s).

### 実施例21

7-アセチルアミノ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  でジイソプロピルアミン (1.1ml, 7.70mmol) のテトラヒドロフラン (12ml) 溶液に、1.5N ブチリチウム (4.8ml, 7.22mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (0.9ml, 8.66mmol) と4-アセチルアミノ-2-ニトロベンズアルデヒド (1.0g, 4.81mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液とを順に加え、 $-78^\circ\text{C}$  でさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.9ml, 14.91mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (1.613 g) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (14ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (2.35g, 14.4mmol) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で18時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し

た後、析出した結晶を吸引濾取して、エチル 4-ヒドロキシ- (4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル) メチル-1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) と、エチル 5-ヒドロキシ- (4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル) メチル-1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2) との 3:1の混合物 (1.09 g, 48%) を得た。

a-1, a-2の 3:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.25 (3/4H, t), 1.29 (9/4H, t), 2.07 (3/4H, s), 2.09 (9/4H, s), 3.68 (3/4H, s), 3.72 (9/4H, s), 4.27 (1/2H, q), 4.37 (3/2H, q), 5.42 (1/4H, d), 5.54 (1/4H, d), 5.75 (3/4H, d), 5.80 (3/4H, d), 6.25 (3/4H, d), 6.66 (3/4H, d), 6.72 (1/2H, d), 6.90 (2H, d), 6.96 (1/4H, d), 7.09 (1/4H, d), 7.10 (1/4H, d), 7.15 (2H, d), 7.52 (1/4H, d), 7.84 (3/4H, dd), 8.00 (3/4H, d), 8.17 (1/4H, d), 8.35 (3/4H, d), 10.34 (1/4H, s), 10.40 (3/4H, s).

SIMS:  $m/z$  470 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られたエチル 4-ヒドロキシ- (4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル) メチル-1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) と、エチル 5-ヒドロキシ- (4-アセチルアミノ-2-ニトロフェニル) メチル-1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2) との 3:1の混合物 (708mg, 1.51mmol) の塩化メチレン (15ml)

溶液に、二酸化マンガン (2.12 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄後、溶媒を減圧留去して、黄色油状物としてエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-アセチルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1) と、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-アセチルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2) との3:1の混合物 (655.1 mg, 93%) を得た。

b-1, b-2 の3:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.92 (3/4H, t), 1.21 (9/4H, t), 2.12 (3/4H, s), 2.13 (9/4H, s), 3.68 (3/4H, s), 3.73 (9/4H, s), 3.98 (1/2H, q), 4.31 (3/2H, q), 5.66 (1/2H, s), 5.72 (3/2H, s), 6.84 (1/2H, d), 6.93 (3/2H, d), 7.22 (2H, d), 7.46 (1/4H, d), 7.69 (1/4H, dd), 7.72 (3/4H, d), 7.92 (3/4H, dd), 8.28 (1/4H, s), 8.49 (3/4H, s), 10.70 (3/4H, s), 10.76 (1/4H, s).

EIMS:  $m/z$  467 ( $M^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-アセチルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1) と、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-アセチルアミノ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2) との3:1混合物 (650 mg, 1.39 mmol) を酢酸エチル (29 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (65 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で四日間攪拌した。反応液をセライトでろ過

した後、濾液を減圧濃縮し、析出物を濾取することにより、エチル 4-(2-アミノ-4-アセチルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1) と、エチル 5-(2-アミノ-4-アセチルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-2) との3:1の混合物 (565.5mg, 93%) を得た。

c-1, c-2の3:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.99 (3H, t), 2.05 (3H, s), 3.66 (3/4H, s), 3.73 (9/4H, s), 4.02 (1/2H, q), 4.14 (3/2H, q), 5.43 (1/2H, s), 5.82 (3/2H, s), 6.36 (1/4H, d), 6.49 (3/4H, d), 6.66 (1/4H, d), 6.78 (1/2H, d), 6.94 (3/2H, d), 7.08 (1/2H, d), 7.16 (3/4H, d), 7.27 (3/2H, d), 7.38 (1/4H, s), 7.41 (3/4H, s), 7.55 (3/2H, brs), 7.64 (1/2H, brs), 10.06 (3/4H, s), 10.07 (1/4H, s).

EIMS:  $m/z$  437 ( $M^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、前記(c)で得られたエチル 4-(2-アミノ-4-アセチルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1) と、エチル 5-(2-アミノ-4-アセチルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-2) との3:1混合物 (550mg, 1.26mmol) のメタノール (4ml) 溶液に、氷冷下、5.1M ナトリウムメトキシド (0.27ml, 1.39mmol) を加え、氷冷下で20分、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した沈澱を



濾取し、ジエチルエーテル、水で洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末として7-アセチルアミノ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1)と、7-アセチルアミノ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2)との3:1混合物(339.8mg, 69%)を得た。

d-1, d-2の3:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.10 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.99 (1/2H, s), 6.07 (3/2H, s), 6.90 (2H, d), 7.27 (1/2H, d), 7.30 (3/2H, d), 7.44 (3/4H, dd), 7.47 (1/4H, dd), 7.79 (1/4H, d), 7.83 (3/4H, d), 8.13 (1/4H, d), 8.17 (3/4H, d), 10.40 (3/4H, s), 10.45 (1/4H, s), 11.49 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  391 ( $M^+$ ).

(e) 前記(d)で得られた7-アセチルアミノ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1)と、7-アセチルアミノ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2)との3:1の混合物(150mg, 0.38mmol)に、アニソール(0.4ml)と、トリフルオロ酢酸(4.0ml)を加え、60°Cで20分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、析出した沈殿を濾取した。これをジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、茶色結晶状粉末として標記化合物: 7-アセチルアミノ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア

ゼピン (100mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.11 (3H, s), 7.49 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 8.24 (1H, d), 10.44 (1H, s), 11.44 (1H, brs).

FDMS:  $m/z$  272 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 22

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(4-フェニルブトキシベンゾイルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  でジイソプロピルアミン (0.6ml, 4.26mmol) のテトラヒドロフラン (12ml) 溶液に 1.5 N ブチリチウム (2.66ml, 3.99mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (0.49ml, 4.79mmol) と、2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンズアルデヒド (1.1g, 2.66mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液とを順に加え、 $-78^\circ\text{C}$  でさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.47ml, 8.25mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノフェニル)-2-ブチノエート (1.443 g) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (10ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (1.3 g, 7.98mmol) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で5時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を吸引濾取して、エチル 4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジ

ル) - (2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノフェニル) メチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) (550.4 mg, 26%) を得た。さらにろ液を濃縮し、得られた粉末をヘキサン:酢酸エチル (1:1) で洗浄した後乾燥することにより、エチル 5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル) - (2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノフェニル) メチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2) (466.3 mg, 30%) を得た。

a-1;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.31 (3H, t), 1.70 ~ 1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t), 3.72 (3H, s), 4.09 (2H, t), 4.37 (2H, q), 5.76 (1H, d), 5.81 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.91 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.12~7.33 (7H, m), 7.98 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 8.54 (1H, d), 10.50 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  680 ( $M^+ + 1$ ).

a-2;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (3H, t), 1.70 ~ 1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t), 3.63 (3H, s), 4.09 (2H, t), 4.28 (2H, q), 5.44 (1H, d), 5.56 (1H, d), 6.73 (2H, d), 6.91 (2H, d), 6.98 (1H, d), 7.07 (2H, d), 7.12~7.34 (7H, m), 7.84 (1H, dd), 7.96 (2H, d), 8.37 (1H, d), 10.43 (1H, s). SIMS:  $m/z$  680 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られたエチル 4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ

ベンジル) - (2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノフェニル)  
メチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) (548.  
9mg, 0.81mmol) のクロロホルム (8ml) 溶液に、二酸化マンガ  
(1.65g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢  
酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、橙色油状物としてエチル 1-  
(4-メトキシベンジル) - 4 - (2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイ  
ルアミノベンゾイル) - 1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート  
(b-1) (534.5mg, 98%) を得た。

b-1;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.17 (3H, t), 1.70  
~1.81 (4H, m), 2.66 (2H, t), 3.74 (3H, s),  
4.10 (2H, t), 4.31 (2H, q), 5.73 (2H, s), 6.9  
4 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.12~7.40 (7H, m),  
7.77 (1H, d), 8.01 (2H, d), 8.24 (1H, dd),  
8.69 (1H, d), 10.75 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  678 ( $M^+ + 1$ ).

同様に (a) で得られたエチル 5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジ  
ル) - 5 - (2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)  
- 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2) (458.3m  
g, 0.67mmol) のクロロホルム (7ml) 溶液に、二酸化マンガ  
(1.37g) を加え、室温で一晩攪拌することにより、黄色油状物としてエ  
チル 1-(4-メトキシベンジル) - 5 - (2-ニトロ-4-フェニルブトキ  
シベンゾイルアミノベンゾイル) - 1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシ  
レート (b-2) (428.4mg, 99%) を得た。

b-2;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.70 ~ 1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.00 (2H, q), 4.10 (2H, t), 5.68 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.15~7.32 (7H, m), 7.53 (1H, d), 7.99 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.49 (1H, d), 10.79 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  678 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 前記(b)で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1) (529.5mg, 0.78mmol) を、エタノール(8ml)と酢酸エチル(2ml)とに溶かし、10% パラジウム炭素(53mg)を加え、水素雰囲気下、室温で二日間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮した。析出物を濾取することにより、黄色油状物としてエチル 4-(2-アミノ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1) (484.4mg, 96%)を得た。

c-1;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.02 (3H, t), 1.70 ~ 1.80 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.03 (2H, q), 4.09 (2H, t), 5.83 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 6.95 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.13~7.37 (8H, m), 7.57 (1H, d), 7.93 (2H, d), 10.16 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  648 ( $M^+ + 1$ ).

前記 (b) で得られたとエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-ニトロ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2) (422mg, 0.62mmol) に、エタノール (6ml) と酢酸エチル (3ml) を加え、さらに10% パラジウム炭素 (42mg) を加え、水素雰囲気下、室温で三晩攪拌することにより、エチル 5-(2-アミノ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-2) (344mg, 85%) を得た。

c-2;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.00 (3H, t), 1.70 ~ 1.80 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.67 (3H, s), 4.03 (2H, q), 4.10 (2H, t), 5.45 (2H, s), 6.64 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 6.80 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.11 (2H, d), 7.15~7.33 (5H, m), 7.60 (1H, d), 7.66 (2H, brs), 7.92 (2H, d), 10.17 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  648 ( $M^+ + 1$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、前記 (c) で得られたエチル 4-(2-アミノ-4-フェニルブトキシベンゾイルアミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1) (475.6mg, 0.74mmol) のメタノール (5ml) 溶液に、氷冷下、5.1M ナトリウムメトキシド (0.16ml, 0.81mmol) を加え、氷冷下で20分、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテル、水で洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末として3

-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-フェニルプトキシベンゾイルアミノ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1) (361mg, 82%) を得た。

d-1;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  1.68~1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t), 3.72 (3H, s), 4.09 (2H, t), 6.09 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.13~7.42 (7H, m), 7.55 (1H, dd), 7.97 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.18 (1H, d), 10.45 (1H, brs), 11.60 (1H, brs).

SIMS:  $m/z$  602 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 前記 (d) で得られた 3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-フェニルプトキシベンゾイルアミノ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1) (356mg, 0.59mmol) にアニソール (0.6ml) とトリフルオロ酢酸 (6.0ml) とを加え、60°C で10分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末として標記化合物: 4 (5H), 10-ジオキソ-7-フェニルプトキシベンゾイルアミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (225mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  1.70~1.82 (4H, m), 2.66 (2H, t), 4.09 (2H, t), 7.07 (2H, d), 7.13~7.33 (5H, m), 7.61 (1H, dd), 7.98 (2H, d), 8.15 (1H, d), 8.29 (1H, d), 10.55 (1H, s), 11.44 (1H, brs).

FDMS:  $m/z$  482 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例23

8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a)・アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ でジイソプロピルアミン (5.0 ml, 36.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、1.5 N ブチルリチウム (22.6 ml, 33.8 mmol) を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (2.9 ml, 28.2 mmol) と 5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4.5 g, 18.8 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸 (5.9 ml, 102 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4- (5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) -4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (7.27 g) を得た。得られたエチル 4- (5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) -4-ヒドロキシ-2-ブチノエートをトルエン (60 ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (9.2 g, 56.4 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$ で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) により精製して、エチル 4- (1-ヒドロキシ- (5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) メチル) -1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1: 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5- (1-ヒドロキシ- (5-イソプロ



ポキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:高極性の生成物(MP))との1:1の混合物(7.01 g, 75%)を得た。

a-1 (LP), a-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34~1.55 (9H, m), 3.59 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, q), 4.69~4.76 (1H, m), 5.81 (1H, s), 5.83 (1H, s), 6.82 (2H, d), 6.93 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.43 (1H, s), 7.67 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  501 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた化合物(a-1)と化合物(a-2)との1:1の混合物(7.01 g, 14.02 mmol)の塩化メチレン(160 ml)溶液に、活性二酸化マンガンを(24 g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレンで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、フォーム状物としてエチル 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1:LP)と、エチル 5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP)の1:1との混合物(6.98 g, 100%)を得た。

b-1 (LP), b-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (3/2H, t), 1.37~1.43 (9/2H, m), 3.78 (3H, s), 3.97 (3/2H, s), 3.99 (3/2H, s), 4.08 (1H, q), 4.42 (1H, q), 4.55~4.60 (1/2H, m), 4.67~4.72 (1/2H, m),

5. 70 (1H, s), 5. 78 (1H, s), 6. 79 (1/2H, s),  
6. 84~6. 88 (2H, m), 6. 97 (1/2H, s), 7. 24 (1H,  
d), 7. 42 (1H, d), 7. 52 (1/2H, s), 7. 67 (1/2H,  
s).

EIMS:  $m/z$  498 ( $M^+$ ).

(c) 前記(b)で得られたエチル 4-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2: MP) の1:1との混合物(6. 73 g, 13. 52mmol)を酢酸エチル(150ml)に溶かし、10% パラジウム炭素(600mg)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧濃縮して、黄色油状物としてエチル 4-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: MP) の1:1との混合物(6, 20 g, 98%)を得た。

c-1 (LP), c-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 17~1. 20 (9H, m),  
3. 69 (3/2H, s), 3. 79 (3/2H, s), 3. 84 (3/2H,  
s), 3. 85 (3/2H, s), 4. 04~4. 25 (3H, m), 5. 25  
~5. 65 (1H, brs), 5. 85 (1H, s), 6. 07 (1/2H, s),  
6. 12 (1/2, s), 6. 15 (1/2H, s), 6. 34~6. 55

(2H, brs), 6.68 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.90 (1/2H, s), 7.11 (1H, d), 7.33 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  468 ( $M^+$ ).

(d) 前記(c)で得られたエチル 4-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1:LP)と、エチル 5-(2-アミノ-5-イソプロポキシ-4-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2:MP)の1:1との混合物(6.20 g, 13.25 mmol)を、メタノール(50 ml)に溶かし、2.8%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(2.9 ml, 14.57 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、黄色結晶状粉末として8-イソプロポキシ-7-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1:LP)と、8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2:MP)との1:1の混合物(4.39 g, 79%)を得た。

d-1 (LP), d-2 (MP)の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (6H, d), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.55~4.60 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.07 (1H, s), 7.26 (2H, d), 7.65 (1H, s), 11.10~11.63 (1H, brs).

FDMS:  $m/z$  423 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 前記(d)で得られた8-イソプロポキシ-7-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1:LP)と、8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2:MP)との1:1の混合物(1.55 g, 3.68 mmol)に、アニソール(15 ml)とトリフルオロ酢酸(60 ml)とを加え、70℃で1時間攪拌した。反応液からトリフルオロ酢酸を減圧にて留去した後、イソプロピルエーテルを加え、析出した粉体を濾取し、乾燥して、黄色結晶状粉末として8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(540 mg, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.28 (6H, d), 3.84 (3H, s), 4.56~4.63 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.19 (1H, s).

SIMS: m/z 303 (M<sup>+</sup> + 1).

#### 実施例24

7-イソプロポキシ-8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78℃でジイソプロピルアミン(0.59 ml, 4.21 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、1.5Nブチリチウムヘキサン溶液(2.7 ml, 4.05 mmol)を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル(0.33 ml, 3.26 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液と4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(562 mg, 2.35 mmol)のテトラ

ヒドロフラン (5 ml) 溶液を順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.4 ml, 6.99 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、褐色油状物としてエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (906 mg) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (5 ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (767 mg, 4.70 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$ で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製して、エチル 4-(ヒドロキシ(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1: 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(ヒドロキシ(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2: 高極性の生成物 (MP)) との1:1の混合物 (346 mg, 29%) を得た。

a-1 (LP) と a-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32~1.50 (9H, m), 3.52 (3/2H, s), 3.72 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 3.95 (3/2H, s), 4.35~4.45 (2H, m), 4.50~4.70 (1H, m), 5.15 (1/2H, d), 5.47 (1/2H, d), 5.67 (1/2H, d), 5.79 (1/2H, d), 5.84 (1/2H,

d), 6.27 (1/2H, s), 6.66 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.93 (1/2H, d), 7.01 (1H, d), 7.06 (1/2H, d), 7.21 (1H, d), 7.47 (1/2H, s), 7.49 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s).

FDMS:  $m/z$  500 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られたエチル 4-(ヒドロキシ-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:LP)と、エチル 5-(ヒドロキシ-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:MP)との1:1の混合物(319mg, 0.637mmol)を塩化メチレン(6ml)に溶かし、二酸化マンガンを(638mg)を加え、室温で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガンを(1.27g)を二回に分けて加え、6時間反応させた。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、エチル 4-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1:LP)と、エチル 5-(5-イソプロポキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP)との約1:1混合物(289mg, 91%)を得た。

b-1 (LP) と b-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (3/2H, t), 1.37 (3/2H, t), 1.44 (3H, d), 1.46 (3H, d), 3.79 (3H, s), 3.88 (3/2H, s), 3.95 (3/2H, s), 4.08 (1H, q), 4.42 (1H, q), 4.65~4.75 (1H, m),

5. 72 (1H, s), 5. 78 (1H, s), 6. 80 (1/2H, s),  
6. 85 (1H, d), 6. 88 (1H, d), 6. 98 (1/2H, s),  
7. 24 (1H, d), 7. 42 (1H, d), 7. 50 (1/2H, s),  
7. 67 (1/2H, s).

FDMS:  $m/z$  498 ( $M^+$ ).

(c) 前記(b)で得られたエチル 4-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2: MP) との1:1混合物(284mg, 0. 570mmol)を酢酸エチル(6ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(28mg)を加え、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、溶媒を減圧留去した後、メタノール(6ml)と、10%パラジウム炭素(28mg)とを加え、水素雰囲気下、室温で26時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、濾液を減圧濃縮して、エチル 4-(2-アミノ-4-イソプロポキシ-5-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4-イソプロポキシ-5-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: MP) との1:3混合物(253mg, 95%)を得た。

c-1 (LP) と c-2 (MP) の1:3混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 05~1. 18 (3H, m),  
1. 30~1. 50 (6H, m), 3. 36 (9/4H, s), 3. 61 (3/4H, s), 3. 69 (9/4H, s), 3. 79 (3/4H, s), 4. 10

~4.65 (3H, m), 5.20~5.45 (3/4H, brs), 5.45~5.70 (3/4H, brs), 5.84 (1/2H, s), 5.98 (3/2H, s), 6.06 (3/2H, s), 6.13 (1/4H, s), 6.67 (3/2H, d), 6.86 (1/2H, d), 6.92 (1/4H, s), 7.11 (3/2H, d), 7.33 (1/2H, d).

EIMS:  $m/z$  468 ( $M^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、前記(c)で得られたエチル 4-(2-アミノ-4-イソプロポキシ-5-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1:LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4-イソプロポキシ-5-メトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2:MP) との1:3混合物(244mg, 0.521mmol)のメタノール(5ml)溶液に、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶液(0.11ml, 0.561mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することによって、7-イソプロポキシ-8-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-1:LP) と、7-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2:MP) との約1:2混合物(89mg, 40%)を得た。

d-1 (LP) と d-2 (MP) の1:2混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (6H, d), 3.71 (2H, s), 3.72 (1H, s), 3.82 (2H, s), 3.83 (1H, s), 4.54~4.67 (1H, m), 6.04 (4/3H, s), 6.09



(2/3H, s), 6.90 (2H, d), 7.18 (1/3H, s), 7.19 (2/3H, s), 7.28 (4/3H, d), 7.30 (2/3H, d), 7.60 (1/3H, s), 7.68 (2/3H, s), 11.16 (2/3H, s), 11.33 (1/3H, s).

EIMS:  $m/z$  422 ( $M^+$ ).

(e) 前記(d)で得られた7-イソプロポキシ-8-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1:LP)と、7-イソプロポキシ-8-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(d-2:MP)との約1:2混合物(86mg, 0.204mmol)に、アニソール(0.2ml)とトリフルオロ酢酸(2.0ml)とを加え、60°Cで2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した沈殿を濾取し、乾燥して、標記化合物:7-イソプロポキシ-8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(e')(51mg, 83%)を得た。また、得られた(e')を1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ダイヤイオンHP-20で精製することによって、標記化合物:7-イソプロポキシ-8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩(e)(52mg, 95%)を得た。

(e');

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.36 (6H, d), 3.84 (3H, s), 4.56~4.67 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.19 (1H, s).

FDMS:  $m/z$  302 ( $M^+$ ).

(e) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.33 (6H, d), 3.80 (3H, s), 4.52~4.65 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.73 (1H, s), 10.35 (1H, s).

FDMS:  $m/z$  325 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 25

7, 8-ジイソプロポキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ でジイソプロピルアミン (5.0 ml, 36.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、1.5N ブチリチウム (22.6 ml, 33.8 mmol) を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (2.9 ml, 28.2 mmol) と、4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (5.0 g, 18.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^\circ\text{C}$ でさらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸 (5.9 ml, 102 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、エチル 4-(4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (7.80 g) を得た。得られたエチル 4-(4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエートをトルエン (60 ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (10.5 g, 64.4 mmol) を加え、 $100^\circ\text{C}$ で9時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留

去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）により精製することによって、エチル 4-（1-ヒドロキシ-（4，5-ジイソプロポキシ-2-ニトロフェニル）メチル）-1-（4-メトキシベンジル）-1，2，3-トリアゾール-5-カルボキシレート（a-1：低極性の生成物（LP））と、エチル 5-（1-ヒドロキシ-（4，5-ジイソプロポキシ-2-ニトロフェニル）メチル）-1-（4-メトキシベンジル）-1，2，3-トリアゾール-4-カルボキシレート（a-2：高極性の生成物（MP））との1：1の混合物（5.34 g，54%）を得た。

a-1（LP），a-2（MP）の1：1の混合物；

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 1.13～1.15（15H，m），3.55（1H，d），3.78（3H，s），4.40（2H，q），4.52～4.56（1H，m），4.63～4.67（1H，m），5.81（2H，d），6.83（2H，d），6.91（1H，s），7.23（2H，d），7.39（1H，s），7.70（1H，s）。

EIMS：m/z 528（M<sup>+</sup>）。

（b）前記（a）で得られた化合物（a-1）と化合物（a-2）との1：1の混合物（5.34 g，11.87 mmol）を塩化メチレン（110 ml）に溶解し、これに活性二酸化マンガン（17 g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレンで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、フォーム状物としてエチル 4-（4，5-ジイソプロポキシ-2-ニトロベンゾイル）-1-（4-メトキシベンジル）-1，2，3-トリアゾール-5-カルボキシレート（b-1：LP）と、エチル 5-（4，5-ジイソプロポキシ-2-ニトロベンゾイル）-1-（4-メトキシベンジル）-1，2，3-トリアゾール-4-カルボキシレート（b-2：MP）の1：1との混合物（4.68 g，88%）を得た。

b-1 (LP), b-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.16 (3/2H, t), 1.35 ~ 1.45 (27/2H, m), 3.79 (3H, s), 4.08 (1H, q), 4.42 (1H, q), 4.50 ~ 4.68 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.78 (1H, s), 6.80 (1/2H, s), 6.85 ~ 6.89 (2H, m), 6.99 (1/2H, s), 7.24 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.53 (1/2H, s), 7.69 (1/2H, s).

FDMS:  $m/z$  526 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 前記(b)で得られたエチル 4-(4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2: MP) との1:1の混合物 (4.50 g, 8.56 mmol) を酢酸エチル (100 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (450 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧濃縮して、黄茶色油状物としてエチル 4-(2-アミノ-4, 5-ジイソプロポキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4, 5-ジイソプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: MP) との1:1の混合物 (4.40 g, 103%) を得た。

c-1 (LP), c-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07 ~ 1.23 (9H, m), 1.37 (6H, d), 3.69 (3/2H, s), 3.79 (3/2H, s),

4. 04~4. 64 (4H, m), 5. 30~5. 61 (1H, b r s),  
 5. 50 (1/2H, s), 5. 85 (1/2, s), 6. 04 (1/2H, s)  
 , 6. 10 (1/2H, s), 6. 25 (1/2H, s), 6. 30~6. 50  
 (2H, b r s), 6. 68 (1H, d), 6. 87 (1H, d), 6. 91  
 (1/2H, s), 7. 11 (1H, d), 7. 33 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  496 ( $M^+$ ).

(d) 前記(c)で得られたエチル 4-(2-アミノ-4, 5-ジイソプロポキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4, 5-ジイソプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: MP) の1:1との混合物

(4. 30 g, 8. 67 mmol) をメタノール (50 ml) に溶かし、28% ナトリウムメトキサイドのメタノール溶液 (2. 2 ml, 11. 32 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末として7, 8-ジイソプロポキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) と、7, 8-ジイソプロポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2: MP) との1:1の混合物 (2. 47 g, 70%) を得た。

d-1 (LP), d-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 26~1. 35 (12H, m),  
 3. 70 (3H, s), 4. 50~4. 59 (2H, m), 6. 03 (1H, s)  
 , 6. 09 (1H, s), 6. 89 (2H, d), 7. 10 (1H, s),  
 7. 28 (2H, d), 7. 68 (1H, s), 11. 16~11. 40 (1H,

brs).

FDMS:  $m/z$  450 ( $M^+$ ).

(e) 前記(d)で得られた7, 8-ジイソプロポキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1:LP)と、7, 8-ジイソプロポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2:MP)の1:1との混合物(1.46 g, 2.94 mmol)に、アニソール(15 ml)とトリフルオロ酢酸(60 ml)とを加え、70℃で1.5時間攪拌した。反応液からトリフルオロ酢酸を留去した後、イソプロピルエーテルを加え、析出した粉体を濾取した後、乾燥して、黄色結晶状粉末として7, 8-ジイソプロポキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(886 mg, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.28 (6H, d), 1.34 (6H, d), 4.47~4.53 (1H, m), 4.46~4.62 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.72 (1H, s), 11.14 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  331 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例26

7, 8-メチレンジオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78℃でジイソプロピルアミン(6.8 ml, 49.0 mmol)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に、1.5N ブチリチウム(30.7 ml, 46.0 mmol)を加え、1時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル(3.9 ml, 38.4 mmol)と、4, 5-メチレンジオキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(5.0 g, 25.

6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  でさらに 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸 (8.0 ml, 139 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (8.93 g) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (75 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (14.9 g, 91.1 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$  で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:2) により精製することによって、エチル 4-(1-ヒドロキシ-(4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1: 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(1-ヒドロキシ-(4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2: 高極性の生成物 (MP)) との 1:1 の混合物 (6.42 g, 55%) を得た。

a-1 (LP), a-2 (MP) の 1:1 の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (3/2H, t), 1.39 (3/2H, t), 3.71 (3/2H, s), 3.77 (3/2H, s), 4.38~4.44 (2H, m), 5.29 (1/2H, d), 5.49 (1/2H, d), 5.70 (1/2H, d), 5.79 (1/2H, d), 5.86 (1H, s), 6.00 (1H, d), 6.13 (1H, d), 6.65 (1H,

d), 6.81~6.85 (2H, m), 6.95 (1/2H, d), 7.02 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.35 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.58 (1/2H, s).

FDMS:  $m/z$  456 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた化合物 (a-1) と化合物 (a-2) との 1 : 1 の混合物 (6.40 g, 13.76 mmol) を塩化メチレン (130 ml) に溶解し、活性二酸化マンガ (25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレンで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、フォーム状物としてエチル 4-(4,5-メチレンジオキシー-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(4,5-メチレンジオキシー-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2: MP) との 1 : 1 の混合物 (5.91 g, 95%) を得た。

b-1 (LP), b-2 (MP) の 1 : 1 の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (3/2H, t), 1.38 (3/2H, t), 3.80 (3H, s), 4.15 (1H, q), 4.43 (1H, q), 5.73 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.22 (2H, d), 6.78 (1/2H, s), 6.89 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.96 (1/2H, s), 7.25 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.46 (1/2H, s), 7.63 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  454 ( $M^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 4-(4,5-メチレンジオキシー-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(4,5-メチ



レンジオキシ-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP) との1:1の混合物 (5.90 g, 12.74 mmol) を酢酸エチル (130 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (590 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧濃縮して、黄色油状物としてエチル 4-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1:LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2:MP) との1:1の混合物 (5.28 g, 96%) を得た。

c-1 (LP), c-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12~1.29 (3H, m), 3.71 (3/2H, s), 3.81 (3/2H, s), 4.23 (2H, q), 5.25~5.80 (2H, brs), 5.83~5.90 (7/2H, m), 6.18 (1/2H, s), 6.65~6.69 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.04 (1/2H, d), 7.08 (1/2H, d), 7.35 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  424 ( $\text{M}^+$ ).

(d) 前記(c) で得られたエチル 4-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1:LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2:MP) との1:1の混合物 (5.16 g, 11.93 mmol) をメタノール (60 ml) に溶かし、

28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (2.6 ml, 13.12 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、黄色結晶状粉末として7, 8-メチレンジオキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) と、7, 8-メチレンジオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-C] [1] ベンゾアゼピン (d-2: MP) との1:1の混合物 (2.77 g, 60%) を得た。

d-1 (LP), d-2 (MP) の1:1の混合物;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.70~3.73 (3H, m), 5.95~6.40 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.17 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.06 (1H, s), 7.28 (2H, d), 7.59 (1H, s), 11.30~11.53 (1H, brs).

FDMS: m/z 378 (M<sup>+</sup>).

(e) 前記 (d) で得られた7, 8-メチレンジオキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) と、7, 8-メチレンジオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-C] [1] ベンゾアゼピン (d-2: MP) との1:1の混合物 (0.50 g, 1.29 mmol) に、アニソール (5 ml) とトリフルオロ酢酸 (20 ml) とを加え、70℃で1時間攪拌した。反応液からトリフルオロ酢酸を減圧留去した後、イソプロピルエーテルを加え、析出した粉体を濾取した後、乾燥して、黄色結晶状粉末として7, 8-メチレンジオキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-

c] [1] ベンゾアゼピン (317mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.16 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.60 (1H, s), 11.28 (1H, s).

FDMS:  $m/z$  258 ( $M^+$ ).

### 実施例 27

8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジ  
オキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  でジイソプロピルアミン (6.1ml, 43.5mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、1.5Nブチルリチウムヘキサン溶液 (27.4ml, 41.1mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (3.4ml, 33.5mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液と、5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロベンズアルデヒド (5.45g, 24.2mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液とを順に加え、 $-78^\circ\text{C}$  でさらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸 (4.2ml, 73.3mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、褐色油状物としてエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートを得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (30ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (11.8g, 72.3mmol) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:

酢酸エチル=3:2)により精製して、エチル 4-(ヒドロキシ(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:低極性の生成物(LP))と、エチル 5-(ヒドロキシ(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:高極性の生成物(MP))との1:1の混合物(7.57 g, 64%)を褐色結晶として得た。

a-1 (LP) と a-2 (MP) の1:1の混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (3/2H, t), 1.40 (3/2H, t), 2.20 (3/2H, s), 2.30 (3/2H, s), 3.35 (3/2H, s), 3.48 (3/2H, s), 3.70 (1/2H, d), 3.71 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 4.37~4.46 (2H, m), 4.88 (1/2H, d), 4.93 (1/2H, d), 5.26 (1/2H, d), 5.33 (1/2H, d), 5.35 (1/2H, d), 5.47 (1/2H, d), 5.67 (1/2H, d), 5.77 (1/2H, d), 5.83 (1/2H, d), 6.52 (1/2H, s), 6.64 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.92 (1/2H, d), 7.03 (1/2H, d), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.61 (1/2H, s), 7.78 (1/2H, s), 8.01 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 前記(a)で得られたエチル 4-(ヒドロキシ(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:LP)と、エチル 5-(ヒドロキシ(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-

ル-4-カルボキシレート (a-2:MP) との1:1の混合物 (7.57 g, 15.6 mmol) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、二酸化マンガン (22.7 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去することにより、橙色油状物としてエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1:LP) と、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP) との1:1混合物 (7.30 g, 97%) を得た。

b-1 (LP) と b-2 (MP) の1:1混合物:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (3/2H, t), 1.37 (3/2H, t), 2.34 (3/2H, s), 2.35 (3/2H, s), 3.46 (3/2H, s), 3.47 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 3.79 (3/2H, s), 4.05 (1H, q), 4.42 (1H, q), 5.22 (1H, s), 5.29 (1H, s), 5.71 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.84~6.92 (2H, m), 7.00 (1/2H, s), 7.18 (1/2H, s), 7.24 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.91 (1/2H, s), 8.04 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  484 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1:LP) と、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(5-メトキシメトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP)

との1:1混合物(6.31 g, 13.0 mmol)を酢酸エチル(100 ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(631 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、濾液を減圧濃縮することにより、エチル 4-(2-アミノ-5-メトキシメトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(c-1:LP)と、エチル 5-(2-アミノ-5-メトキシメトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(c-2:MP)との1:1混合物(5.87 g, 99%)を得た。

c-1 (LP) と c-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.05 (3/2H, t), 1.12 (3/2H, t), 2.17 (3/2H, s), 2.21 (3/2H, s), 3.29 (3/2H, s), 3.32 (3/2H, s), 3.68 (3/2H, s), 3.79 (3/2H, s), 4.09~4.25 (2H, m), 4.71 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.40~5.60 (1H, br s), 5.85 (1H, s), 6.32 (1/2H, s), 6.47 (1/2H, s), 6.52 (1/2H, s), 6.67 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.05 (1/2H, s), 7.07 (1H, d), 7.32 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  454 ( $\text{M}^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、エチル 4-(2-アミノ-5-メトキシメトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(c-1:LP)と、エチル 5-(2-アミノ-5-メトキシメトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(c-2:MP)との1:1混合物(5.72 g, 12.6 mmol)をジメチルスルホキシド

(100ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶液 (2.7 ml, 13.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて結晶を析出させた後、塩酸酸性とし結晶を濾取し、これを乾燥して、3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) と、1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2: MP) との1:1混合物 (4.11 g, 80%) を得た。

d-1 (LP) と d-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.24 (3/2H, s), 2.25 (3/2H, s), 3.40 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.86~6.97 (2H, m), 7.25~7.34 (5/2H, m), 7.37 (1/2H, s), 7.77 (1/2H, s), 7.80 (1/2H, s), 11.30 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  408 ( $M^+$ ).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) と、1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2: MP) との1:1混合物 (1.50 g, 3.67 mmol) の塩化メチレン (30ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.8ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶媒にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、淡黄

色粉末として8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、およびその4-メトキシベンジルのトリアゾール部分の位置異性体(合計3種類)の混合物(e)(1.34 g, 96%)を得た。

(f) 8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(e)(154 mg, 0.405 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)に溶かし、炭酸カリウム(112 mg, 0.810 mmol)と、4-メトキシフェナシルブロミド(186 mg, 0.812 mmol)とを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加え、析出した沈殿を濾取し、乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(f)(208 mg, 100%)を得た。

SIMS:  $m/z$  513 ( $M^+ + 1$ ).

(g) 1-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(f)(205 mg, 0.400 mmol)に、アニソール(0.4 ml)とトリフルオロ酢酸(4.0 ml)とを加え、60°Cで2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した沈殿を濾取し、乾燥して、標記化合物: 8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(g)(164 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.31 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.41 (1H,



s), 7.58 (1H, s), 8.04 (2H, d), 11.33 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  393 ( $M^+ + 1$ ).

(h) 8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(g) (50mg, 0.127mmol) をジメチルスルホキシド (0.7ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶液 (0.03ml, 0.153mmol) を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと、塩化メチレンとを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥した。

この結晶をダイヤイオンHP-20にて精製することにより、標記化合物: 8-

(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(g) のナトリウム塩(h) (9mg, 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.04 (2H, d), 10.45 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  393 ( $M^+ - \text{Na} + \text{H} + 1$ ).

### 実施例28

8-ヒドロキシ-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

実施例27で得られた3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-1: LP) と、1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2: MP) との1:1混合物 (150mg, 0.367mmol) にアニソール

(0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、60°C で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して、標記化合物：8-ヒドロキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (89 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.40 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.70 (1H, s), 9.91 (1H, s), 11.22 (1H, brs).

FDMS:  $m/z$  244 ( $M^+$ ).

#### 実施例 2.9

6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78°C でジイソプロピルアミン (2.3 ml, 16.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、1.5 N ブチリチウムヘキサン溶液 (10.4 ml, 15.6 mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (1.3 ml, 12.8 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液と、2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルベンズアルデヒド (2.60 g, 9.18 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液とを順に加え、-78°C でさらに2時間攪拌した。反応液に酢酸 (1.6 ml, 28.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出して、有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルフェニル)

4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (4.39 g) を得た。得られたエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエートをトルエン (10 ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (4.5 g, 27.6 mmol) を加え、100°C で11時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製することにより、エチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3,5-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:低極性の生成物(LP)) と、エチル 5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3,5-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:高極性の生成物(MP)) との3:5の混合物 (2.89 g, 58%) を得た。

a-1 (LP), a-2 (MP) の3:5混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15~1.45 (3H, m), 1.97 (9/8H, s), 2.18~2.35 (39/8H, m), 3.60~3.83 (3H, m), 3.82~3.93 (3/8H, m), 4.18~4.30 (3/4H, m), 4.35~4.45 (5/4H, m), 5.10~5.53 (4H, m), 5.75~6.00 (2H, m), 6.14 (5/8H, d), 6.32 (3/8H, d), 6.55~7.50 (11H, m).

SIMS:  $m/z$  545 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られたエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3,5-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:

LP) と、エチル 5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルフェニル) ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:MP) との3:5の混合物 (2.82 g, 5.18 mmol) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、二酸化マンガン (5.64 g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに二酸化マンガン (5.64 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) により精製して、橙色油状物としてエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1:LP) と、エチル 5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2:MP) (1.89 g, 67%) との約1:1混合物を得た。

b-1 (LP) と b-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (3/2H, t), 1.01 (3/2H, t), 2.08 (3/2H, s), 2.27 (3/2H, s), 2.28 (3/2H, s), 2.29 (3/2H, s), 3.67 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 4.05~4.16 (2H, m), 5.09 (1H, s), 5.15 (1H, s), 5.50 (1H, s), 5.79 (1H, s), 6.39 (1/2H, d), 6.65 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.20 (1/2H, d), 7.23~7.45 (14H, m), 7.90 (1/2H, s), 8.35 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  543 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカル

ボニル) アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル) -1-(4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1: LP) と、エチル 5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル) -1-(4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2: MP) との1:1混合物 (1.88 g, 3.46 mmol) を酢酸エチル (30 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (188 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、濾液を減圧濃縮することにより、エチル 4-(2-アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル) -1-(4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (c-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル) -1-(4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2: MP) との約1:1混合物 (1.43 g, 100%) を得た。

c-1 (LP) と c-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (3/2H, t), 1.12 (3/2H, t), 1.93 (3/2H, s), 2.12 (3/2H, s), 2.17 (3/2H, s), 2.18 (3/2H, s), 3.69 (3/2H, s), 3.80 (3/2H, s), 4.17 (1H, q), 4.22 (1H, q), 5.43 (1H, brs), 5.86 (1H, s), 6.26 (1/2H, s), 6.35 (1/2H, s), 6.39 (1/2H, s), 6.65 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.00 (1/2H, s), 7.04~7.10 (1/2H, m), 7.06 (1H, d), 7.36 (1H, d).

EIMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、エチル 4-(2-アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル) -1-(4-メトキシベンジル) -1, 2, 3-トリアゾール-5-

カルボキシレート (c-1:LP) と、エチル 5-(2-アミノ-3, 5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (c-2:MP) との1:1混合物 (1.41 g, 3.45 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液 (0.74 ml, 3.77 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して、3-(4-メトキシベンジル)-6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1:LP) と、1-(4-メトキシベンジル)-6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2:MP) との1:1混合物 (917 mg, 73%) を得た。

d-1 (LP) と d-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.31 (3H, s), 2.44 (3/2H, s), 2.47 (3/2H, s), 3.71 (3/2H, s), 3.72 (3/2H, s), 5.88 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.28 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.40 (1/2H, s), 7.45 (1/2H, s), 7.65 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 9.85 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1:LP) と、1-(4-メトキシベンジル)-6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2:MP) との1:1混合物 (300 mg, 0.828 mmol) に、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0 ml)

とを加え60°Cで2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル、塩化メチレンで洗浄した後乾燥して、標記化合物：6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (e') (137mg, 68%)を得た。この6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (e') (127mg, 0.524 mmol) に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解し、これをダイヤイオンHP-20を用いて精製することにより、淡黄色粉末として標記化合物：6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (e) (119mg, 86%)を得た。

e';

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, s), 9.53 (1H, s).

EIMS: m/z 242 (M<sup>+</sup>).

e;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.30 (3H, s), 2.46 (3H, s), 7.32 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.66 (1H, s).

FDMS: m/z 265 (M<sup>+</sup> + 1).

### 実施例30

6, 7, 8-トリメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-50°Cでメチル 3, 4, 5-トリメトキシ-

2-ニトロベンゾエート (5.0 g, 18.5 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液に、1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 (19.7 ml, 19.7 mmol) を加え、30分間攪拌した。メタノール (10 ml) を加えて、室温まで昇温した。水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンジルアルコール (1.01 g, 23%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.55 (2H, d), 6.77 (1H, s).

(b) 上記 (a) で得た 3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンジルアルコール (1.01 g, 4.15 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、二酸化マンガン (8.0 g) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (8.0 g) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、減圧下溶媒を留去して、3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (300 mg, 30%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.98 (3H, s), 4.00 (6H, s), 4.00 (3H, s), 9.88 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  241 ( $\text{M}^+$ ).

(c) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  でテトラヒドロフラン (4.0 ml) に 1.0 M リチウム ビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (1.9 ml) を加え、30分間攪拌した。これにプロピオール酸エチル (176  $\mu\text{l}$ , 1.74 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。次に上記 (b) で得た 3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニト



ロベンズアルデヒド (280mg, 1.16mmol) のテトラヒドロフラン (2.5ml) 溶液を加え、 $-58^{\circ}\text{C}$ まで昇温して30分間攪拌した。この反応液を、氷冷した10%塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、激しく5分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、油状物としてエチル 4-ヒドロキシー-4-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (268mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.32 (3H, t), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.25 (2H, q), 5.71 (1H, s), 7.04 (1H, s). EIMS:  $m/z$  339 ( $\text{M}^+$ ).

(d) 上記(c)で得たエチル 4-ヒドロキシー-4-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (268mg, 0.78mmol) と、4-メトキシベンジルアジド (322mg, 1.97mmol) とを用いて、実施例20(b)と同様にして反応を行い、エチル 4-(ヒドロキシー(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(ヒドロキシー(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートの1:1との混合物 (350mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.32 (3/2H, t), 1.41 (3/2H, t), 3.43 (3H, s), 3.69 (3/2H, s), 3.77 (3/2H, s), 3.83 (3/2H, s), 3.88 (3/2H, s), 3.96 (3/2H, s), 3.97 (3/2H, s), 4.41 (2H, m), 5.41 (1/2H, d), 5.48 (1/2H, d), 5.64 (1/2H,

d), 5.67 (1/2H, d), 5.82 (1H, d), 6.37 (1/2H, d), 6.45 (1/2H, d), 6.65 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.97 (1/2H, s), 7.11 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.26 (1/2H, s).

EIMS:  $m/z$  502 ( $M^+$ ).

(e) 上記(d)で得たエチル 4-(ヒドロキシ(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(ヒドロキシ(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物(320mg, 0.64mmol)と、二酸化マンガン(1.0g)とを用いて、実施例20(b)と同様に反応を行い、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートの1:1との混合物(300mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3/2H, t), 1.29 (3/2H, t), 3.60 (3/2H, s), 3.70 (3/2H, s), 3.79 (3/2H, s), 3.92 (3/2H, s), 3.96 (3/2H, s), 3.97 (3/2H, s), 3.98 (3/2H, s), 4.00 (3/2H, s), 4.19 (1H, q), 4.35 (1H, q), 5.59 (1H, s), 5.75 (1H, s), 6.14 (1/2H, s), 6.72 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.18 (1/2H, d), 7.25 (1/2H, s), 7.28 (1/2H, d).

EIMS:  $m/z$  500 ( $M^+$ ).

(f) 上記(e)で得たエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(3, 4, 5-トリメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物(300mg, 0.60mmol)を10%パラジウム炭素(30mg)を用いて、実施例20(c)と同様に接触水素化を行い、エチル 4-(2-アミノ-3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(2-アミノ-3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物(285mg)を得た。この混合物(285mg)のメタノール(5ml)溶液と、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(130  $\mu$ l, 0.66mmol)とを用いて、実施例20(d)と同様に反応を行い、6, 7, 8-トリメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンと、6, 7, 8-トリメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンとの1:1の混合物(141.8mg, 55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.73 (3H, s), 3.91 (3/2H, s), 3.92 (3/2H, s), 3.94 (3/2H, s), 3.96 (3/2H, s), 3.97 (3/2H, s), 3.98 (3/2H, s), 6.07 (2H, d), 6.87 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.34 (1H, d), 9.43 (1/2H, s), 9.60 (1/2H, s)

EIMS:  $m/z$  424 ( $M^+$ ).

(g) 上記で得た 6, 7, 8-トリメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンと、6, 7, 8-トリメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンとの混合物 (120mg, 0.28mmol) を、アニソール (0.5ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0ml) とを用いて、実施例 1 (b) と同様に脱保護し、続いて 1N 水酸化ナトリウム水溶液でナトリウム塩とした。これをダイアイオン HP-20 (水:アセトン=4:1) を用いて精製して、淡黄色粉末として標記化合物: 6, 7, 8-トリメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (96mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.52 (3H, s), 3.78 (6H, s), 6.86 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 31

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(3-ピリジル)エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩 (E:Z=1:2)

(a) アルゴン雰囲気下、トリフェニル-3-ピリジルメチルホスホニウムクロリド塩酸塩 (209mg, 0.49mmol) を、トルエン (5ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) とに懸濁させ、カリウム tert-ブトキシド (110mg, 0.98mmol) を加えた。次いで、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (150mg, 0.41mmol) を加え、70℃で6時間加熱した。反応溶液に水を加えた後、析出した茶色

結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、  
 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(3-ピリジル)エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]  
 ベンゾアゼピン ( $\underline{E}:\underline{Z}=1:2$ ) (137mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 5.98 (4/3H, s), 6.01 (2/3H, s), 6.81 (2/3H, d), 6.85 (2/3H, d), 6.90 (4/3H, d), 6.91 (2H, d), 7.07 (2/3H, d), 7.28 (4/3H, d), 7.22~7.35 (1H, m), 7.40 (1/3H, d), 7.44 (4/3H, s), 7.46 (1/3H, d), 7.58 (2/3H, d), 7.636 (1/3H, dd), 7.66 (1/3H, s), 8.07 (2/3H, d), 8.15 (1/3H, d), 8.20 (1/3H, d), 8.41 (2/3H, s), 8.44 (2/3H, s), 8.53 (1/3H, d), 8.84 (1/3H, s), 11.32 (1/3H, s), 11.40 (1/3H, s).

SIMS:  $m/z$  438 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(3-ピリジル)エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン ( $\underline{E}:\underline{Z}=1:2$ ) (133.2mg, 0.30mmol) を、アニソール (0.3ml) とトリフルオロ酢酸 (3ml) との混合溶媒に溶解し、60℃で30分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、黄色結晶状粉末としての標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(3-ピリジル)エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩 ( $\underline{E}:\underline{Z}=1:2$ ) (122.4mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.88 (2/3H, d), 6.92 (2/3H, d), 7.09 (2/3H, d), 7.45~7.75 (4/3H, m), 7.49 (1/3H, d), 7.50~7.60 (2/3H, m), 7.69 (1/3H, d), 7.60~7.75 (4/3H, m), 7.85 (2/3H, d), 8.21 (2/3H, d), 8.33 (1/3H, d), 8.41 (1/3H, d), 8.53~8.62 (4/3H, d), 8.62~8.69 (1/3H, m), 8.97 (1/3H, d), 11.35 (2/3H, s), 11.49 (1/3H, s).

SIMS:  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例3-2

(E)-7-(2-(6-メチル-2-ピリジル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) アルゴン雰囲気下、6-メチル-2-ピリジルメチルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩 (210mg, 0.49mmol) を、トルエン (5ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) との混合溶媒に懸濁させ、カリウム tert-ブトキシド (110mg, 0.98mmol) を加えた。次いで、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (150mg, 0.41mol) を加え、80℃で一晩加熱した。反応溶液に水を加えた後、析出した茶色結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-(6-メチル-2-ピリジル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (41.0mg, 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.19 (1H, d), 7.29 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.63~7.75 (3H, m), 8.18 (1H, d), 11.35 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  452 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-(6-メチル-2-ピリジル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(35.

7mg, 0.08mmol)を、アニソール(0.1ml)とトリフルオロ酢酸(1ml)との混合溶媒に溶解し、60℃で45分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、橙色結晶状粉末として標記化合物: 7-(2-(6-メチル-2-ピリジル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩(34.6mg, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.60 (3H, s), 7.39 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.65~7.80 (4H, m), 7.96 (1H, t), 8.34 (1H, d), 11.48 (1H, s).

LCMS:  $m/z$  332 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例33

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-キノリル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩

(a) アルゴン雰囲気下、トリフェニル-2-キノリルメチルホスホニウム

クロリド塩酸塩 (181 mg, 0.38 mmol) を、トルエン (5 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) との混合溶媒に懸濁させ、カリウム t e r t-ブトキシド (86 mg, 0.77 mmol) を加えた。次いで、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (115 mg, 0.32 mmol) を加え、80°C で6時間30分間加熱した。反応溶液に水を加えた後、析出した茶色結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-キノリル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (83.2 mg, 54%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.72 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.55~7.70 (2H, m), 7.70~7.90 (4H, m), 7.90~8.00 (3H, m), 8.04 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.40 (1H, d), 11.41 (1H, s).

SIMS: m/z 488 (M<sup>+</sup> + 1).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-キノリル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (78.2 mg, 0.16 mmol) を、アニソール (0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) との混合溶媒に溶解し、60°C で15分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、黄色結晶状粉末として標記化合物: 4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-キノリル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン・トリフルオロ酢酸塩 (76.3 mg, 99%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.64 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.80~7.95 (4H, m), 8.04 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.53 (1H, d), 11.50 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例34

7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 4-トリフルオロメチル-2-ニトロ安息香酸 (5.23 g, 22.2 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (500 mg) を加え、水素雰囲気下で35分間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、溶媒を減圧濃縮することにより、2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (4.57 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.90~7.60 (2H, brs), 6.88 (1H, d), 6.93 (1H, s), 8.03 (1H, d).

(b) 前記 (a) で得られた2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (4.56 g, 22.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) に、10Mボラン・ジメチルスルフィド錯体 (4.4 ml, 44.0 mmol) と、ほう酸トリメチル (10 ml) とを加え、氷冷下で10分、室温で15分、45℃で17時間攪拌した。2 ml の10Mボラン・ジメチルスルフィド錯体を加え、さらに45℃で15時間反応させた。その後、反応液に氷冷下メタノールを加えて反応を終了させた。反応液を減圧濃縮した。得られた粉末を濾取し、ヘキサンで洗浄した後乾燥することにより、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン (4.08 g, 96%) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.65 (1H, brs), 4.35

(2H, br s), 4.71 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 6.91 (1H, s), 7.16 (1H, d).

(c) 前記(b)で得られた2-アミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(4.08g, 21.3mmol)の水-テトラヒドロフラン1:1溶液(40ml)に、炭酸ナトリウム(2.5g, 23.6mmol)と、クロロギ酸ベンジル(3.3ml, 23.1mmol)とを加え、室温で21時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(6.85g, 99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.14 (1H, t), 4.74 (2H, d), 5.21 (2H, s), 7.23~7.32 (2H, m), 7.32~7.50 (5H, m), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, s).

(d) 前記(c)で得られた2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(6.83g, 21.0mmol)の塩化メチレン(200ml)溶液に、モレキュラーシーブス4A(20g)と、クロクロム酸ピリジニウム(6.8g, 31.5mmol)とを加え、氷冷下で45分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、フロリジルおよびシリカゲルで濾過した後、溶媒を減圧留去することにより2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(5.43g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.25 (2H, s), 7.32~7.50 (6H, m), 7.79 (1H, d), 8.84 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.70 (1H, s).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.64 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.80~7.95 (4H, m), 8.04 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.53 (1H, d), 11.50 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例34

7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 4-トリフルオロメチル-2-ニトロ安息香酸 (5.23 g, 22.2 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (500 mg) を加え、水素雰囲気下で35分間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後、溶媒を減圧濃縮することにより、2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (4.57 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.90~7.60 (2H, brs), 6.88 (1H, d), 6.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, ).

(b) 前記 (a) で得られた2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (4.56 g, 22.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) に、10Mボラン・ジメチルスルフィド錯体 (4.4 ml, 44.0 mmol) と、ほう酸トリメチル (10 ml) とを加え、氷冷下で10分、室温で15分、45℃で17時間攪拌した。2 ml の10Mボラン・ジメチルスルフィド錯体を加え、さらに45℃で15時間反応させた。その後、反応液に氷冷下メタノールを加えて反応を終了させた。反応液を減圧濃縮した。得られた粉末を濾取し、ヘキサンで洗浄した後乾燥することにより、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン (4.08 g, 96%) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.65 (1H, brs), 4.35

(2H, brs), 4.71 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 6.91 (1H, s), 7.16 (1H, d).

(c) 前記(b)で得られた2-アミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(4.08g, 21.3mmol)の水-テトラヒドロフラン1:1溶液(40ml)に、炭酸ナトリウム(2.5g, 23.6mmol)と、クロロギ酸ベンジル(3.3ml, 23.1mmol)とを加え、室温で21時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(6.85g, 99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.14 (1H, t), 4.74 (2H, d), 5.21 (2H, s), 7.23~7.32 (2H, m), 7.32~7.50 (5H, m), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, s).

(d) 前記(c)で得られた2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシメチルベンゼン(6.83g, 21.0mmol)の塩化メチレン(200ml)溶液に、モレキュラーシーブス4A(20g)と、クロクロム酸ピリジニウム(6.8g, 31.5mmol)とを加え、氷冷下で45分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、フロリジルおよびシリカゲルで濾過した後、溶媒を減圧留去することにより2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(5.43g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.25 (2H, s), 7.32~7.50 (6H, m), 7.79 (1H, d), 8.84 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.70 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  323 ( $M^+$ ).

(e) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ でジイソプロピルアミン (3.8 ml, 27.1 mmol) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に、1.68 N ブリチウムヘキサン溶液 (15.5 ml, 26.0 mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (2.7 ml, 26.6 mmol) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液と、前記 (d) で得られた 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (3.23 g, 9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに10分間攪拌した。反応液に酢酸 (3.5 ml, 6.1 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、エチル 4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエート (5.43 g) を得た。得られたエチル 4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ブチノエートをトルエン (20 ml) に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド (4.89 g, 30.0 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$ で8時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより、エチル 4-(1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (e-1: 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール

—4—カルボキシレート (e-2: 高極性の生成物 (MP)) との約2:3混合物 (4.14 g, 71%) が得られた。

e-1 (LP), e-2 (MP) の2:3混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (9/5H, m), 1.42 (6/5H, t), 3.62 (6/5H, s), 3.75~3.82 (2/5H, m), 3.78 (9/5H, s), 4.25~4.35 (6/5H, m), 4.35~4.45 (4/5H, m), 5.20~5.35 (2/5H, m), 5.22 (6/5H, s), 5.64 (2/5H, d), 5.83 (6/5H, s), 5.95~6.05 (4/5H, m), 6.31 (3/5H, d), ~~6.41 (2/5H, d), 6.49 (4/5H, d), 6.80~6.95~~ (2H, m), 7.00 (3/5H, d), 7.15~7.30 (16/5H, m), 7.30~7.55 (5H, m), 8.25 (2/5H, s), 8.30 (2/5H, s), 8.36 (3/5H, s), 8.56 (3/5H, s).

SIMS:  $m/z$  585 ( $M^+ + 1$ ).

(f) 前記 (e) で得られた化合物 e-1 と化合物 e-2 との2:3混合物 (5.32 g, 9.10 mmol) を塩化メチレン (90 ml) に溶解し、二酸化マンガン (16.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去することにより、黄色固体としてエチル 4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (f-1: (LP)) と、エチル 5-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (f-2: (MP)) との1:2混合物 (5.14 g, 97%) を黄色固体として得た。

f-1 (LP), f-2 (MP) の1:2混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.05~1.15 (3H, m),  
 3.57 (1H, s), 3.80 (2H, s), 4.15~4.25 (2H, m),  
 5.25 (4/3H, s), 5.29 (2/3H, s), 5.52 (2/3H, brs),  
 5.83 (4/3H, s), 6.49 (2/3H, d), 6.80~7.00 (3H, m),  
 7.23~7.51 (23/3H, m), 7.92 (2/3H, d),  
 8.79 (1/3H, s), 8.88 (2/3H, s).  
 SIMS:  $m/z$  583 ( $M^+ + 1$ ).

(g) 前記(f)で得られたエチル 4-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (f-1: (LP))-と、エチル 5-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (f-2: (MP))との1:2混合物(5.14g, 8.82mmol)を酢酸エチル(100ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(514mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮することにより、エチル 4-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (g-1: LP)と、エチル 5-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (g-2: MP)との1:2混合物(4.08g, 100%)を黄色固体として得た。

g-1 (LP), g-2 (MP) の1:2混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.10 (2H, t), 1.13 (1H, t), 2.50 (2H, brs), 3.63 (1H, s), 3.80 (2H, s), 4.18~4.25 (2H, m), 5.50 (2/3H, brs),

5. 86 (4/3H, s), 6. 50 (1/3H, dd), 6. 60 (2/3H, d), 6. 71 (1/3H, d), 6. 79 (2/3H, dd), 6. 88 (4/3H, d), 6. 89 (1/3H, s), 6. 96 (2/3H, s), 7. 02 (2/3H, d), 7. 36 (4/3H, d), 7. 63 (2/3H, d).

EIMS:  $m/z$  448 ( $M^+$ ).

(h) 前記(g)で得られた化合物、エチル 4-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (g-1: LP) と、エチル 5-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (g-2: MP) との1:2混合物 (3. 48 g, 7. 76 mmol) にアニソール (1. 5 ml) とトリフルオロ酢酸 (30. 0 ml) とを加え、60℃で16時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、析出した沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後乾燥することにより、淡黄色粉末として標記化合物: 7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (h) (1. 82 g, 83%) を得た。この7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (h) (1. 00 g, 3. 54 mmol) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (10. 5 ml) および水 (150 ml) を加え、これをダイヤイオンHP-20 (水: アセトン=4:1) を用いて精製することにより、標記化合物: 7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (h') (710 mg, 66%) を得た。

(h) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7. 63 (1H, d), 7. 97



117

(1H, s), 8.47 (1H, d), 11.58 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  283 ( $M^+ + 1$ ).

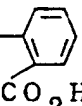




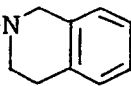
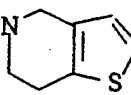
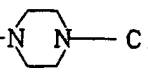



(h') ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.49 (1H, d), 7.91  
(1H, s), 8.43 (1H, d), 10.85 (1H, s).

---

上記実施例の化合物の構造を示せば、下記の表の通りである。



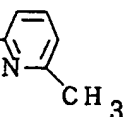
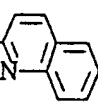
第 1 表

Ex No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	$\text{CH}=\text{CHCONH}$  $(E)$	H
2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$ 	H
3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 	H
4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 	H
5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2$  $)_2$	H
6	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ 	H
7	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$  $\text{CO}_2\text{CH}_3$	H
8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$  $\text{CH}_3$	H
9	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ 	H
10	$\text{CH}=\text{CH}$  $(E)$	H
11	$\text{CH}=\text{CH}$  $(E)$	H

第 1 表 (続き)

Ex. No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
12	<chem>OCH2CH2CH2N1CCOCC1</chem>	H
13	<chem>OCH2CH2CH2N1CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>	H
14	<chem>OCH2CH2CH2N1CCCCC1CH2</chem>	H
15	<chem>OCH2CON(CH2CH3)CH2c1cc[nH]c1</chem>	H
16	<chem>OCH2CONHCH2c1cc[nH]c1</chem>	H
17	<chem>OCOc1ccc(C)cc1</chem>	H
18	<chem>OCH2CON(CH2c1cc[nH]c1)2</chem>	H
19	<chem>OCH2CON(CH3)CH2c1cc[nH]c1</chem>	H
20	<chem>NH2</chem>	H
21	<chem>NHCOCH3</chem>	H
22	<chem>NHCOc1ccc(OCH2CH2CH2CH2c2ccccc2)cc1</chem>	H

第 1 表 (続き)

Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
23	H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
24	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
25	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-	
27	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CO-  -OCH <sub>3</sub>
28	H	CH <sub>3</sub>	OH
29	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
30	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
31	H	CH=CH-  (E << Z)	H
32	H	CH=CH-  (E)	H
33	H	CH=CH-  (E)	H
34	H	CF <sub>3</sub>	H

## 薬理試験

### ヒスタミン遊離反応抑制試験

#### (1) 抗血清の調製

多田らの方法 (Tada, T. and Okumura, K., J. Immun. 106(4), 1971) に準じて、ラット抗ジニトロフェニル化アスカリス蛋白質 (以下、DNP-Asと略す) 血清を調製した。すなわち、体重約200gの Brown norway 系雄性ラットの四肢足趾皮下に百日咳菌  $10^{10}$  個と、DNP-As 1mgとを投与し、その5日後にDNP-As 0.5mg を背部筋肉内に投与し、その3日後に採血し、抗血清を得た。この抗血清の力価を、ラットを用いた48時間受動感作皮膚アナフィラキシー反応より求めたところ、 $1:1000=1:2000$ であった。

#### (2) ヒスタミン遊離反応の惹起と遊離反応抑制効果

上記の血清を生理的食塩水で4倍希釈し、その1mlをWistar系雄性ラットの腹腔内に投与した。その2日後に腹腔内をリン酸緩衝液で洗浄し、腹腔内の細胞を回収した。この細胞を  $10^5$  cell/ml となるよう調製後、DNP-As  $1\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で刺激し、上清中に遊離されたヒスタミン量を Shoreらの方法 (Shore, P.A., Burkhalter, A.H. and Chon Jr. V.H. J. Pharm. Exp. Ther., 127, 182-186 (1959) に準じて測定した。

被験化合物を  $10^{-5} \sim 10^{-10}$  モル濃度 (M) で処置した群のヒスタミン遊離量と薬物無処置群のヒスタミン遊離量とを比較し、その抑制率からヒスタミン遊離反応を50%抑制する薬物用量 ( $\text{IC}_{50}$  値) を算出した。その結果は次の表に示されるとおりであった。なお、対象としてクロモグリク酸ナトリウムの  $\text{IC}_{50}$  値を示した。

下記の結果から明かなように、本発明の化合物は優れたヒスタミン遊離反応の抑制作用を示した。

1 2 2

第 2 表

被験化合物  
(実施例番号)       $IC_{50}$  ( nM )

---

1	6. 0
2	4. 4
3	4. 6
4	13. 0
5	2. 9
6	4. 5
7	12. 0
8	9. 5
9	3. 9
10	2. 4
11	1. 8
12	3. 6
13	11. 0
14	11. 0
15	9. 9
16	2. 8
17	4. 1
18	6. 2
21	4. 6
22	8. 1
23	2. 4

1 2 3

2 5	4. 9
2 6	6 9. 0
2 7	1 0. 0
2 8	1 2. 0
2 9	3 1. 0
3 0	8. 7
3 1	2. 0
3 2	1. 2
3 3	0. 4
3 4	5. 3

クロモグリク酸

ナトリウム 1 8 0 0. 0

即時型および遅発型アレルギー反応抑制試験

体重200gのWistar系雄性ラットを用い、百日咳菌 $10^{10}$ 個とジニトロフェニル化卵白アルブミン（以下、DNP-OAと略す）1mgとをラットの右後肢を除く三肢足趾皮下に投与した。さらにその10日後に右後肢足趾皮下にDNP-OA  $5\mu\text{g}/\text{site}$ を投与して、アレルギー性足趾浮腫反応を惹起した。アレルギー反応の惹起30分後の浮腫容積を即時型アレルギー反応として、また8時間後の浮腫容積を遅発型アレルギー反応として、被験化合物の抑制効果を検討した。被験化合物は0.25% Tween 80溶液に溶解または懸濁し、 $20\text{mg}/\text{kg}$ の用量でアレルギー反応の惹起10分前にラットに経口投与した。

無処置対照群には0.25% Tween 80溶液のみを経口投与し、また陽性対照群にはクロモグリク酸ナトリウム $100\text{mg}/\text{kg}$ を皮下投与または経口

投与した。

アレルギー性足趾浮腫反応の抑制率を下記式に従い求めた。本発明による化合物の即時相および遅発相の抑制率(%)は次の表に示される通りであった。

$$\text{アレルギー性足趾浮腫反応の抑制率} = (A - B) / A \times 100$$

A : 無処置対照群の浮腫容積の平均値

B : 薬物投与群の浮腫容積の平均値

第 2 表

被験化合物 (実施例番号)	抑制率 (%)	
	即時型反応	遅発型反応
2	57	43
3	44	14
4	48	21
5	40	43
6	19	29
7	20	-3
8	42	20
9	30	33
10	44	59
12	46	42
13	28	28
14	32	15



1 2 5

1 5	3 4	2 5
1 6	4 8	3 5
1 7	4 4	2 4
1 8	4 0	5
2 1	4 3	2 6
2 2	4 0	4 1
2 3	7 1	5 6
2 5	5 9	3 8
2 6	4 3	2 9
2 8	5 1	4 8
3 0	5 8	5 1
3 2	5 5	4 3
3 4	6 6	5 9

クロモグリク酸

ナトリウム \* 1) 7 5 5 3

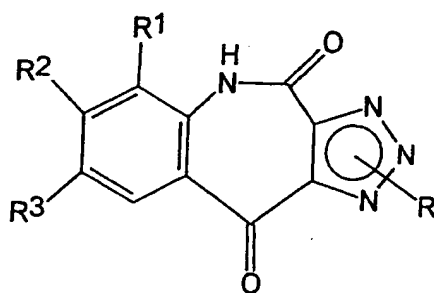
クロモグリク酸

ナトリウム \* 2) 1 6 2 0

\* 1) : 皮下投与 \* 2) : 経口投与

## 請求の範囲

1. 下記の一般式 (I) で表わされる三環性ベンゾアゼピン化合物、および薬理的に許容されるそれらの塩。



(I)

[上記式中、

Rは以下の (a) ~ (c) のいずれかを表す。

(a) 水素原子；

(b) ベンジル基

(このベンジル基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) ；

(c) トリアゾール基の保護基

また、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、同一またはそれぞれ異なってもよく、以下の (a) ~ (g) のいずれかを表す。

(a) 水素原子；

(b)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてもよい) ；

(c) 保護されていてもよい水酸基；

(d)  $C_{2-12}$ アルケニル基

(このアルケニル基は

(1) 基- $CONR^4R^5$

(ここで、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なってもよく、

(イ) 水素原子、

(ロ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基 (このアルキル基は  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和5-

7員環複素環で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシ基で置換されていてもよい、または

酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環 (この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい) で置換されていてもよい)、

(ハ) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環

(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、

を表す)、または

(2) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和

または不飽和の5-7員環複素環

(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)で置換されてもよい) ;

(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ基

(このアルコキシ基は、

(1) アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、または酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環(この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基またはフェニル $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)で置換されていてもよく、さらに、このアミノ基の窒素原子が環の一部となって飽和の5-7員環複素環を形成していてもよい)、または

(2) 基- $CONR^6 R^7$

(ここで、 $R^6$  および $R^7$  は同一または異なってもよく、

(イ) 水素原子、または

(ロ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてもよい)、

を表す)、

で置換されてもよい) ;

(f) 基- $NR^8 R^9$

(ここで、 $R^8$  および $R^9$  は同一または異なってもよく、

- (1) 水素原子、
- (2)  $C_{1-4}$  アルキル基、
- (3) 基- $CO R^{10}$

(ここで、 $R^{10}$ は、

(イ) 水素原子、

(ロ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてもよい)、

(ハ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-6}$  アルコキシ基 (ここで、このアルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

を表す)、

- (4) 基- $CO_2 R^{11}$

(ここで、 $R^{11}$ は、

(イ)  $C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてもよい)、

(ロ) フェニル $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

## (ハ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

を表す)、または

(5) 基- $SO_2 R^{12}$ 

(ここで、 $R^{12}$ は、

(イ)  $C_{1-10}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、

$C_{1-4}$  アルコキシ基、またはシクロアルキル基で置換されていてもよい)、

## (ロ) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、

を表す)、

を表す) ;

(g) 基- $(CH_2)_p - CONR^{13}R^{14}$ 

(ここで、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または異なっていてもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-4}$  アルキル基、

(このアルキル基は酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員環複素環で置換されていてもよい)、

(3)  $R^{13}$ と $R^{14}$ がそれが結合している窒素原子と一緒に形成している飽和または不飽和の5-7員環複素環

(この複素環は酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでいてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)、または

(4) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個または二個含んでなる飽和または不飽和の5-7員環複素環を表し、

pは1~6の整数を表す)

また、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の何れか二つが一緒になって基-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O- (ここでqは、1~4の整数を表す) を表していてもよい。]

2. Rが水素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換

C<sub>1-4</sub> アルキル基である、請求項1記載の化合物。

3. Rが水素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換

C<sub>1-12</sub> アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

4. Rおよび $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子、置換

C<sub>1-4</sub> アルキル基、置換C<sub>2-12</sub> アルケニル基、または置換C<sub>1-12</sub> アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

5. Rおよび $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換

C<sub>1-4</sub> アルキル基である、請求項1記載の化合物。

6. Rおよび $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換

C<sub>2-12</sub> アルケニル基である、請求項1記載の化合物。

7. Rおよび $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子または置換

C<sub>1-12</sub> アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

8. Rおよび $R^1$  が水素原子で、 $R^2$  および  $R^3$  が水素原子、置換C<sub>1-4</sub> アルキル基、または置換C<sub>1-12</sub> アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

9. R、 $R^1$  および  $R^3$  が水素原子であり、 $R^2$  が置換C<sub>1-4</sub> アルキル基で

ある、請求項1記載の化合物。

10. R、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> が水素原子であり、R<sup>2</sup> が置換C<sub>2-12</sub>アルケニル基である、請求項1記載の化合物。

11. R、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> が水素原子であり、R<sup>2</sup> が置換C<sub>1-12</sub>アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

12. R、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> が水素原子であり、R<sup>2</sup> が置換または非置換アミノ基である、請求項1記載の化合物。

13. R、R<sup>2</sup> およびR<sup>4</sup> が水素原子であり、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> が置換C<sub>1-4</sub>アルキル基である、請求項1記載の化合物。

14. 下記から選択される化合物：

7-(2-(N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H)、10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H)、10-ジオキソ-7-(2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(N-エチル-N-(2-ピリジル)メチル)カルバモイル)エチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(N,N-ビス(2-ピリジルメチル))カルバモイル)エチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、



7-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)カルボニル  
エチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4,  
5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ  
[3, 2-c]ピリジン-5-イル)カルボニルエチル)-4(5H), 10-  
ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルエチル)-4(5  
H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベ  
ンゾアゼピン、

~~7-(2-(N-(4-ピリジルアミノ)-カルバモイル)エチル)-4(5H)~~  
~~, 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾ~~  
~~アゼピン、~~

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(4-ピリジル)-(E)-エテニ  
ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-ピリジル)-(E)-エテニ  
ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(3-モルホリノプロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,  
2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(3-(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ)-4(5H), 10-  
ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピ  
ン、

7-(3-(4-ベンジルピペリジル)プロポキシ)-4(5H), 10-ジ  
オキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-(N-エチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)  
-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(4-トルオイルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(N, N-ビス(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

---

7-(N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチルオキシ)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-アミノ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-アセチルアミノ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-イソプロポキシ-7-メトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-イソプロポキシ-8-メトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7, 8-ジイソプロポキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7, 8-メチレンジオキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-7-メチル-4 (5H), 10-ジ  
オキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-ヒドロキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2,  
3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

6, 8-ジメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリア  
ゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

6, 7, 8-トリメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3  
-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(3-ピリジル)エテニル)-1H  
-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-(2-(6-メチル-2-ピリジル)-(E)-エテニル)-4 (5H),  
10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾア  
ゼピン、

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(2-(2-キノリル)-(E)-エテニ  
ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、お  
よび

7-トリフルオロメチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-  
トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン。

15. 請求項1~14のいずれか一項記載の化合物または薬理学的に許容さ  
れるその塩を有効成分として含有してなる、医薬組成物。

16. アレルギー疾患の治療または予防に用いられる、請求項15記載の医  
薬組成物。

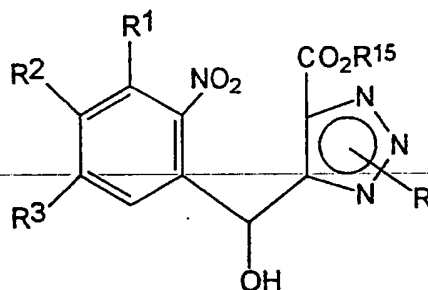
17. アレルギー疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造ため

の、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物の使用。

18. アレルギー疾患の治療または予防のための、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物の使用。

19. 請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の治療または予防法。

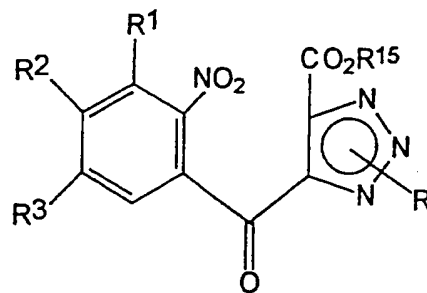
20. 下記の一般式(II)で表わされる化合物またはそれらの塩。



(II)

(上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は請求項1において式(I)のために定義したものと同一意味を表わし、R<sup>15</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはカルボキシル基の保護基を表わす)

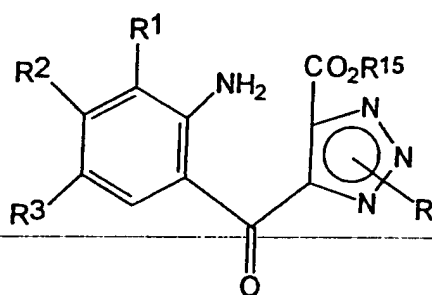
21. 下記の一般式(III)で表わされる化合物またはそれらの塩。



(III)

(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は請求項1において式(I)のために定義したものと同一意味を表わし、 $R^{15}$ は請求項20において式(II)のために定義したものと同一意味を表わす)

22. 下記の一般式(IV)で表わされる化合物またはそれらの塩。



(IV)

(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は請求項1において式(I)のために定義したものと同一意味を表わし、 $R^{15}$ は請求項20において式(II)のために定義したものと同一意味を表わす)

23. 請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物の製造のための、請求項20～22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01628

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/41

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 95/18130, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), July 6, 1995 (06. 07. 95), Claim	1 - 22
A	JP, 4-178390, A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.), June 25, 1992 (25. 06. 92) & EP, 415303, A	1 - 22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 29, 1996 (29. 08. 96)Date of mailing of the international search report  
September 10, 1996 (10. 09. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D487/04, A61K31/41

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D487/04, A61K31/41

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 95/18130, A, (明治製菓株式会社) 6. 7月. 1995 (06. 07. 95) 特許請求の範囲	1-22
A	JP, 4-178390, A, (ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューテ イカルズ インコーポレイテッド) 25. 6月. 1992 (25. 06. 92) & EP, 415303, A	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 08. 96

国際調査報告の発送日

10.09.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

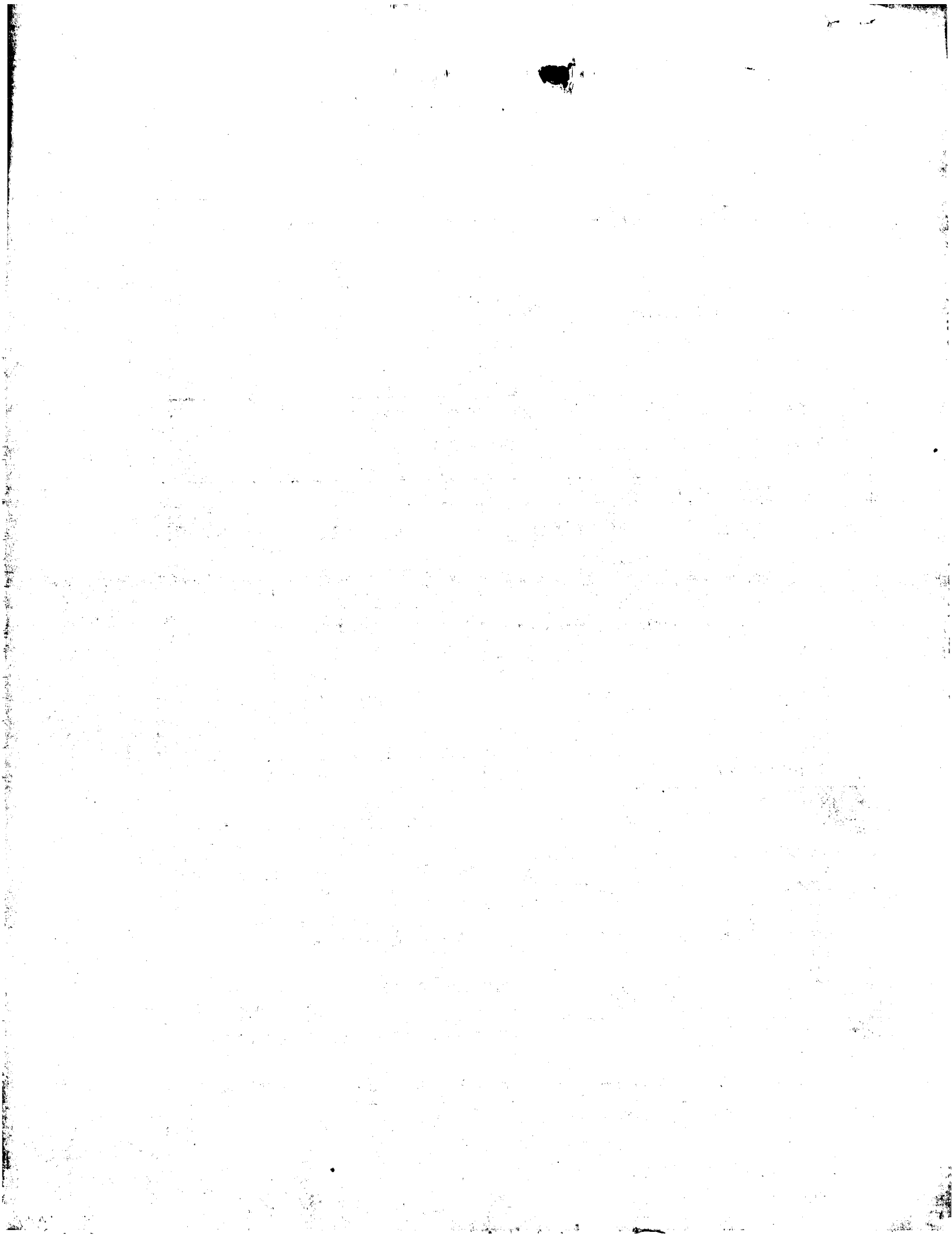
特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

電話番号 03-3581-1101 内線3454

4C

9271





C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>WO 91/00725 A (ABBOTT LAB) 24.1月.1991(24.01.91)</p> <p>&amp;JP 4-506660 W</p> <p>&amp;EP 480969 A</p> <p>&amp;WO 91/00725 A3</p> <p>&amp;EP 480969 A4</p>	1-19
A	<p>WO 89/10355 (ABBOTT LAB) 02.11月.1989(02.11.89)</p> <p>&amp;EP 336356 A</p> <p>&amp;JP 3-503650 W</p> <p>&amp;EP 442878 A</p> <p>&amp;EP 442878 A4</p>	1-19
A	<p>WO 94/29285 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 22.12月.1994(22.12.94)</p> <p>ファミリーなし</p>	1-19

